Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h

Über die Toleranzgrenze bei Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose und in kontrollierter Hypothermie
(Eine tierexperimentelle Studie)

Habilitationsschrift

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der Venia legendi

für das Fach

der gesamten Chirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Gerhard Heinrich

Würzburg 1956

Habilitationsschrift

9. 3. 57

Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir., Bd. 286, S. 491—538 (1958)

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth)

Über die Toleranzgrenze bei Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose und in kontrollierter Hypothermie*

(Eine tierexperimentelle Studie)**

Von

G. Heinrich

Mit 22 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. August 1957)

R. UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

A. Einleitung und Fragestellung

Vor etwa 50 Jahren ist bereits sehr lebhaft die Frage diskutiert worden, wie lange im Tierexperiment eine Zirkulationsunterbrechung durch Abklemmen der großen Gefäße am Herzen möglich ist (Haecker, Laewen und Sievers, Rehn, Sauerbruch, Schepelmann u. a.). Diese Fragestellung war für die damaligen Chirurgen geradezu alarmierend, denn die Kreislaufunterbrechung bot die Möglichkeit, am praktisch blutleeren, aber weiter schlagenden Herzen zu operieren. Man glaubte damals, daß es gelingen könnte — zunächst auf tierexperimenteller Grundlage — eine Herzchirurgie zu entwickeln.

Diese Erwartung wurde sehr bald enttäuscht, und man stellte resigniert fest, daß das eigentliche Problem in der zeitlichen Begrenzung der Zirkulationsunterbrechung lag. Alle tierexperimentellen Versuche scheiterten daran, denn unter den damaligen Gegebenheiten war die Zeitspanne für eine Kreislaufunterbrechung viel zu kurz, um intrakardiale Eingriffe ohne deletäre Folgen durchzuführen. So sind nach den ersten Enttäuschungen weitere Versuche bald aufgegeben worden, aber der Gedanke, Kardiotomien in Kreislaufunterbrechung zu wagen, wurde auch später wieder aufgegriffen (Kiser).

Erst mit der Entwicklung der modernen Narkoseverfahren und vor allem durch die Anwendung der Hypothermie wurde es möglich, eine Zirkulationsunterbrechung ohne lebensbedrohliche Gefährdung so lange auszudehnen, daß Eingriffe am Herzen durchführbar wurden. Dieser entscheidende Fortschritt brachte den wirklichen Beginn einer Herzchirurgie unter Sicht des Auges, und wohl auf keinem Gebiet der Chirurgie ist die stürmische Entwicklung so eindrucksvoll wie gerade hier.

Über erfolgreiche Operationen am offenen Herzen wird im in- und ausländischen Schrifttum in zunehmendem Maße berichtet (Bailey,

* Habilitationsschrift im Auszug.

** Die Arbeit wurde im August 1956 abgeschlossen.

Cookson, Downing und Neptune, Bigelow, Mustard und Evans, Downing, Cookson, Keown und Bailey, Davis und Peabody jr., Derra, Bayer und Grosse-Brockhoff, Lewis, Lewis, Varco und Taufic, Kimoto, Sugie und Asano, Swan, Virtue, Blount und Kircher u. a.). Daß die Unterbrechung der Zirkulation in künstlicher Hypothermie aber noch keineswegs eine ideale Lösung darstellt, beweisen die zahlreichen Versuche, durch Herz-Lungenapparate oder durch „Cross-Circulation" (Lillehei) die Schwierigkeiten auf anderem Wege befriedigend zu lösen.

Es besteht immer noch eine gewisse Unstimmigkeit darüber, wie lange die Kreislaufunterbrechung ohne lebensbedrohliche Gefährdung oder nachteilige Folgen durchgeführt werden kann. Vor allem fanden wir keine eindeutigen Angaben darüber, wie lange in potenzierter Narkose bei normaler Körpertemperatur die Kreislaufunterbrechung toleriert wird.

Der Anlaß zu den eigenen tierexperimentellen Versuchen war daher durch 2 Fragestellungen gegeben: 1. Wie lange wird in potenzierter Narkose bei normaler Körpertemperatur eine Kreislaufunterbrechung mit längerem Überleben der Tiere toleriert? 2. Wie weit kann in potenzierter Narkose und in kontrollierter Hypothermie die Toleranzgrenze für eine Kreislaufunterbrechung erhöht werden?

Ehe die eigenen Versuche dargestellt und die Ergebnisse besprochen werden, ist es notwendig, auf die in der Literatur bereits niedergelegten Erfahrungen näher einzugehen.

B. Kurzer Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Kreislaufunterbrechung

I. Kreislaufunterbrechung in Narkose

Die Versuche einer Kreislaufunterbrechung durch Ausflußsperre am Herzen (Abklemmen der Aorta und der Arteria pulmonalis) wurden bald aufgegeben und haben heute nur noch ein historisches Interesse (Laewen und Sievers). Bei der alleinigen Ausflußsperre am Herzen kommt es sehr rasch zur Überdehnung des stark gefüllten Herzens, und unter Rhythmusstörungen und Flimmern tritt nach 2—3 min der Exitus ein.

Kiser konnte diese bereits 1908 von Laewen und Sievers gewonnenen Erfahrungen in seinen Tierversuchen 1935 erneut bestätigen.

Sehr viel optimistischer wurden seinerzeit die Möglichkeiten einer längeren Kreislaufunterbrechung durch Einflußsperre am Herzen beurteilt, vor allem, als Haecker 1907 als erster berichtete, daß ein Hund die 10 min dauernde Kreislaufunterbrechung überlebt hatte.

Im gleichen Jahr teilte Sauerbruch mit, daß das Abklemmen der beiden Vv. cavae *allein* vom Hund bis zu 10 min gut vertragen wird. Die gefahrlose Unterbrechung der Zirkulation hatte Sauerbruch die Entfernung des rechten Herzohres

und die Resektion des rechten Vorhofes bis auf die Einmündungsstellen der beiden großen Venen ermöglicht. Nun hatte allerdings HAECKER bereits in seiner Arbeit darauf hingewiesen, daß am Anfang seiner Versuche trotz Abklemmen der beiden Vv. cavae die Blutleere des Herzens äußerst ungenügend war, und er stellte als Ursache hierfür das Verhalten der V. azygos heraus. Da die V. azygos beim Hund in die V. cava sup. dicht vor dem Eintritt in den rechten Vorhof mündet, war es ihm in der Regel nicht möglich, beide Venen gleichzeitig zu fassen. Meist wurde von ihm daher die Abklemmung innerhalb des Herzbeutels ausgeführt. Wir sind also nur dann berechtigt, von einer vollständigen Kreislaufunterbrechung durch Einflußsperre am Herzen zu sprechen, wenn beide Vv. cavae *und* die V. azygos abgeklemmt sind oder letztere bereits vorher unterbunden wurde. Bleibt ein venöser Zufluß zum Herzen über die V. azygos bestehen, so handelt es sich zwar um eine recht beträchtliche Kreislaufdrosselung, aber nicht um eine Unterbrechung der Zirkulation.

COHEN und LILLEHEI sowie ANDREASEN und WATSON konnten im Tierexperiment nachweisen, daß nach Abklemmen der Vv. cavae der verbleibende Zufluß über die V. azygos ausreicht, um einen Kreislauf aufrechtzuerhalten, der ein Überleben der Tiere ohne Schädigung gewährleistet, selbst wenn der kavale Verschluß bis zu einer halben Stunde ausgedehnt wird. Diese Tatsache ist erstaunlich, denn der venöse Zufluß über die V. azygos allein ergibt nur ein Minutenvolumen von 8—14 cm^3/kg Körpergewicht. Das einmalige günstige Ergebnis von HAECKER wurde von anderen Autoren auf Grund eigener Versuche nicht mehr erreicht, und die Abklemmungszeiten lagen erheblich unterhalb der 10-min-Grenze. SCHEPELMANN, der sich hauptsächlich mit der experimentellen Erzeugung von Mitralinsuffizienzen befaßte, stellte fest, daß die Klappenoperationen in *90 sec* beendet sein müssen, wenn überhaupt Aussicht auf Überleben bestehen soll.

L. REHN berichtete 1907 auf dem Chirurgenkongreß über Versuche, die er gemeinsam mit MAGNUS und NOETZEL durchgeführt hatte. Die Ergebnisse waren entmutigend und veranlaßten REHN zu der resignierenden Feststellung: „Daß man eine totale Unterbrechung der Zirkulation nicht ohne dringenden Grund und dann nur für Momente ausführen wird, bedarf keiner Erörterung." Für Jahrzehnte blieb damit eine Chirurgie am offenen Herzen in Kreislaufunterbrechung eine Utopie. Noch im Jahre 1935 erklärte KISER auf Grund seiner tierexperimentellen Ergebnisse, daß die Zirkulationsunterbrechung von $2^1/_2$ min Dauer die *oberste* Sicherheitsgrenze darstelle.

SWAN und ZEAVIN äußern sich 1954 noch zurückhaltender und vertreten die Auffassung, daß bei normaler Körpertemperatur eine Kreislaufunterbrechung mit Kardiotomie vom Hund ohne Risiko nur 1—$1^1/_2$ min vertragen wird. TEMPLETON und GIBBON dehnten bei Operationen an der Tricuspidalklappe die Kreislaufunterbrechung zwar bis zu 9 min aus, wobei ihnen aber von 19 Tieren allein 10 an Kammerflimmern starben.

Trotz dieser schlechten Ergebnisse wurden Herzoperationen bei normaler Körpertemperatur in Kreislaufunterbrechung am Menschen gewagt und auch erfolgreich durchgeführt.

Am 27. 2. 51 wurde von SWAN ein Herzstecksplitter bei einem 19jährigen Soldaten entfernt, wobei die Zirkulationsunterbrechung 1 min 40 sec betrug (SWAN, FORSEE und GOYETTE). VARCO berichtete 1951 gleichfalls über 6 Patienten, bei denen Herzoperationen in Kreislaufunterbrechung erfolgreich verliefen. Die Abklemmungszeiten lagen aber innerhalb einer Zeitspanne, die von den meisten Autoren als sicher und gefahrlos angesehen wird.

II. Kreislaufunterbrechung in Hypothermie

Die entscheidende Wendung trat erst ein, als Bigelow und Boerema durch erfolgreiche Tierversuche zeigen konnten, daß in Hypothermie eine längere Kreislaufunterbrechung relativ gefahrlos möglich ist. Von diesem Augenblick an gewinnt die Zirkulationsunterbrechung in Unterkühlung praktische Bedeutung für die Herzchirurgie unter Sicht des Auges.

Unterkühlungsversuche von Bigelow, Callaghan und Hopps an Hunden hatten ergeben, daß bei einer Unterkühlung bis auf 20° C der Sauerstoffverbrauch nur 15% der Norm beträgt. Die genannten Autoren stellten mit zunehmender Unterkühlung einen stetigen Abfall der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Minutenvolumens fest. Gleichzeitig kam es aber zu einer Vasoconstriction der peripheren Gefäße, so daß bei den Tieren auch die A. femoralis und die A. subclavia bei 20° C nicht mehr percutan punktiert werden konnten. Außerdem stieg der Venendruck an und erreichte bei einer Unterkühlung zwischen 18—22° C Werte bis zu 200 mm Wasser. Bigelow und Mitarbeiter fanden mit der Vasoconstriction einhergehend eine Stase in den Arteriolen und Venen, die zur Erythrocytenagglutination führte.

Die Kreislaufunterbrechung konnte zwar in Hypothermie erheblich länger ausgedehnt werden (nach Bigelow und McBirnie etwa 3mal so lange als bei normaler Körpertemperatur), bei weiterer Unterkühlung zwischen 16—22° C trat infolge Kammerflimmern jedoch meist der Exitus ein.

Bigelow und McBirnie selbst nannten ihre Ergebnisse enttäuschend, da von 39 Hunden mit einer Unterkühlung auf 20° C nur 51% wieder normale Körpertemperatur erlangten und nur 15% eine längere Überlebenszeit aufwiesen. Allerdings war bei 23 Tieren während der Kreislaufunterbrechung das Herz eröffnet und wieder verschlossen worden.

Swan und Mitarbeiter haben keinen Zweifel, daß in Hypothermie das Myokard des Hundes sehr irritierbar ist und selbst geringste Reize zum Flimmern führen. Nach der Auffassung dieser Autoren bestehen 3 Perioden, in denen es besonders leicht zum gefährlichen Kammerflimmern kommt: 1. bei einer Unterkühlung *unter* 26° ohne Kreislaufunterbrechung; 2. während eines intrakardialen Eingriffes in Kreislaufunterbrechung und Hypothermie oberhalb von 26,0° C; 3. sofort nach Beendigung der Kreislaufunterbrechung bei Freigabe des venösen Zuflusses.

Über die möglichen Ursachen des Kammerflimmerns in Hypothermie ist lebhaft diskutiert worden, ohne daß jedoch endgültige Klarheit darüber besteht.

Swan fand bei gleichzeitiger Hyperventilation einen Kaliumabfall im Serum und schlug daher die intrakardiale Applikation von Kalium zur Verhütung des Kammerflimmerns vor. Lange und Mitarbeiter glauben, daß eine Hypoxie des Myokards während der Unterkühlung zum Kammerflimmern führt. Unterkühlungsversuche von Maguire und Merendino an Hunden haben recht interessante und aufschlußreiche Ergebnisse gezeigt. Sie unterkühlten bis zum letalen Ausgang eine Serie von 12 alten Hunden und eine zweite Gruppe von 15 jungen Tieren.

Bei einer durchschnittlichen Temperatur von 20,6° C trat unter Kammerflimmern bei den alten Tieren der Exitus ein. Dabei zeigten 6 Tiere einen Anstieg des Venendrucks während der Unterkühlung und die übrigen 6 einen Abfall. Die 15 jungen Tiere tolerierten eine wesentlich tiefere Unterkühlung und kamen erst bei einer Durchschnittstemperatur von 12,6° C in *Asystolie* ad exitum. Diese Ergebnisse sind eine Bestätigung der Auffassung von THAUER, der sich sehr eingehend mit Kreislaufuntersuchungen in Hypothermie beschäftigt hat. THAUER vertritt die Ansicht, daß bei einer Unterkühlung oberhalb von 25—20° C trotz der Verlangsamung aller Reaktionen eine weitgehende Abstimmung der hämodynamischen Größen besteht, so daß die Stabilität des Kreislaufes und die Erfüllung seiner nutritiven Aufgaben gewährleistet ist. Erst durch eine zusätzliche Belastung, sei es durch den operativen Eingriff, den Blutverlust oder die mangelhafte arterielle Sauerstoffsättigung kommt es zur bedrohlichen Gefährdung. Unterhalb einer Temperatur von 25—20° C besteht ohne weitere zusätzliche Belastung die Gefahr des Herzversagens in Form der Asystolie oder des Kammerflimmerns. Dabei scheint die Asystolie auf dem reinen Kälteeffekt zu beruhen, der sich auf Erregungs*bildung* und Erregungs*leitung* auswirkt. Ob für das Kammerflimmern ebenfalls die Kältewirkung allein auslösend ist, kann noch nicht sicher entschieden werden. Nach THAUER käme ursächlich auch eine mangelhafte Sauerstoffsättigung des Coronarblutes oder eine Verschiebung des Plasma-p_H nach der sauren Seite in Betracht. Eine Korrektur des p_H-Wertes ist durch Hyperventilation möglich, eine Tatsache, auf die BIGELOW und Mitarbeiter bereits hingewiesen haben. Auch ZINDLER erblickt in der Acidose während der Hypothermie eine wesentliche Gefährdung. Nach seiner Meinung und der Auffassung der meisten Autoren soll die Kreislaufunterbrechung erst erfolgen, wenn durch Hyperventilation ein p_H-Wert von 7,5—7,6 erreicht ist.

III. Kreislaufunterbrechung in differenzierter Hypothermie

Um die Gefahr einer gesteigerten Irritierbarkeit des Myokards während der Unterkühlung möglichst auszuschalten, traten PARKINS, JENSEN und VARS für eine differenzierte Hypothermie ein. Durch ihre Methode der reinen *Hirnunterkühlung*, wobei das aus der Carotis entnommene Blut mittels einer Pumpe durch ein mit Eiswasser gekühltes Schlauchsystem getrieben und dem Gehirn zugeleitet wird, konnten sie bei 13 Hunden eine Kreislaufunterbrechung von 15—40 min Dauer durchführen. Nach ihrer Auffassung wird bei einer Hirntemperatur von 20° C und einer Körpertemperatur von 32° C eine Kreislaufunterbrechung bis zu 30 min ohne Schädigung toleriert. Von den 13 Tieren erholten sich 8 vollständig und zeigten keine neurologischen Schäden. Ein Tier mit einer Kreislaufunterbrechung von 40 min erlangte allerdings das Bewußtsein nicht wieder.

Auch KIMOTO, SUGIE und ASANO sind für die selektive Hirnunterkühlung eingetreten, betonen aber ausdrücklich: „daß diese Methode weder ideal noch vollkommen ist".

Bei 4 Patienten mit Vorhofseptumdefekt und einem Kranken mit Pulmonalstenose führten sie den operativen Eingriff in Hirnunterkühlung und Kreislaufunterbrechung aus. Die Kreislaufunterbrechung betrug $7^1/_2$—20 min. Zwei Patienten starben, darunter einer an einer sekundären Blutung (Kreislaufunterbrechung $7^1/_2$ min), und der zweite Patient, bei dem die Kreislaufunterbrechung

20 min betragen hatte, starb noch während des operativen Eingriffes an den Folgen der anoxämischen Schädigung.

Bei den drei überlebenden Patienten wurde die Kreislaufunterbrechung nur bei einem von ihnen bis zu 13 min ausgedehnt. Es scheint daher sehr fraglich, ob die selektive Hirnunterkühlung gegenüber der allgemeinen Hypothermie wirklich einen wesentlichen Vorteil darstellt. Eine erheblich längere Kreislaufunterbrechung als in allgemeiner Hypothermie scheint nicht möglich zu sein, da die Gefahr der hypoxämischen Schädigung, vor allem des Gehirns, auch hier außerordentlich groß ist.

C. Andere Methoden zur Operationsmöglichkeit am offenen Herzen

I. Der extrakorporale Kreislauf mittels Herz-Lungenapparates

Kurz erwähnt sei noch die Möglichkeit, mit Hilfe eines Herz-Lungenapparates durch den damit hergestellten extrakorporalen Kreislauf am blutleeren Herzen zu operieren. Trotz der Pionierarbeit von Gibbon und Mitarbeitern und weiterer Versuche von Cloves und Mitarbeitern, Jongbloed, Kirklin, Dushane, Patrick, Donald, Hetzel, Harshbarger und Wood, Stokes und Gibbon jr. u. a. ist das Problem eines künstlichen Herz-Lungensystems noch keineswegs befriedigend für die Anwendung am Menschen gelöst. Die Verwendung eines derart komplizierten Apparates ist mit zahlreichen nicht absehbaren Gefahren verbunden, die durch die notwendige Heparinisierung des Blutes noch verstärkt werden.

So erlag beispielsweise ein Patient von Helmsworth einer Hypoxie des Gehirns und des Herzmuskels, da das vom Herz-Lungenapparat geförderte Minutenvolumen anscheinend zeitweilig zu gering war. Selbst Bücherl betont, daß der von ihm neu konstruierte Herz-Lungenapparat zunächst nur für experimentelle Versuche vorgesehen ist.

Auch Boerema und Mitarbeiter lehnen die Anwendung eines künstlichen Herz-Lungensystems ab und treten ihrerseits für eine extrakorporale Unterkühlung des Blutes ein. Cloves und Mitarbeiter betonen ausdrücklich, daß die Verwendung eines Herz-Lungenapparates sehr gefährlich ist.

Dietmann hat die Kombination des extrakorporalen Kreislaufes mit der direkten Blutunterkühlung empfohlen, nachdem sich diese Methode in Tierversuchen bewährt hatte. Er benutzte dabei eine Maschine nach eigenem Entwurf.

II. Die „Cross-Circulation"

Lillehei hat 1955 über seine Ergebnisse mit der „Cross-Circulation" bei intrakardialen Eingriffen unter Sicht des Auges berichtet. Sein Prinzip der „Cross-Circulation" besteht darin, daß er einen Spender verwendet, dem bei Ausschaltung des Herzens und der Lunge vom Kreislauf des Patienten die Aufgabe zufällt, die notwendige Sauerstoffversorgung des Blutes zu übernehmen.

Eine Doppelpumpe befördert das venöse Blut des Patienten aus der V. cava sup. und inf. in die V. saphena des Spenders. Das durch

den Spender arterialisierte Blut wird aus der A. femoralis über das Pumpsystem dem Empfänger durch die rechte A. subclavia zugeführt.

Von 30 Kranken, bei denen intrakardiale Eingriffe nach der Methode der „Cross-Circulation" vorgenommen wurden, starben insgesamt 11 Patienten. Lillehei gibt an, daß sich die Todesfälle nicht während der Operation ereigneten und daß er in keinem Fall während des operativen Eingriffes ein Kammerflimmern beobachtet habe. Nach seiner Auffassung kann am Menschen bis zu 30 min am offenen Herzen operiert werden. Im Tierversuch war es ihm möglich, das Herz bis zu $1^1/_2$ Std offenzuhalten, ohne daß es zu nachweisbaren Schädigungen kam.

Gegen die Methode von Lillehei sind wohl doch berechtigte Einwände zu erheben, da abgesehen von dem Eingriff am Patienten auch eine Gefährdung des Spenders nicht sicher auszuschließen ist.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Kreislaufunterbrechung in allgemeiner Hypothermie noch das relativ sicherste Verfahren für Eingriffe am Herzen unter Sicht des Auges dar.

D. Eigene Versuche. Kreislaufunterbrechung durch Einflußsperre am Herzen

I. Die Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose

Bereits 1938 stellte Konzett erstmals fest, daß bei der Kombination eines Narkosemittels mit Methylenblau, einem basisch substituierten Phenothiazin, eine Potenzierung der Narkose auftrat. Bei seinen Tierversuchen über die „Hibernation" fand nun Laborit, daß bei der kombinierten Anwendung von Barbituraten mit dem Phenothiazinkörper *Phenergan* (Atosil) eine potenzierte Narkose möglich war. Weitere Versuche ergaben bei Anwendung von *Largactil* (Megaphen) eine noch deutlich verstärkte Wirkung, so daß Laborit das Megaphen als „*Neuroplegicum*" bezeichnet hat.

Auch Courvoisier und Mitarbeiter sowie Weese, Wirth und Vormann konnten tierexperimentell nachweisen, daß nach Vorgabe von Megaphen die Barbiturat- und Äthernarkose rascher einsetzt, länger anhält und eine tiefere Wirkung zeigt.

Seit 1951/52 haben die Phenothiazinderivate durch die grundlegenden Arbeiten von Laborit und Huguenard, auf die hier verwiesen werden muß, rasch eine zunehmende Bedeutung erlangt, insbesondere, als man ihre sympathicolytische, parasympathicolytische und ganglioplegische Wirkung erkannte.

Laborit und Huguenard waren davon ausgegangen, die Abwehrreaktionen des Organismus auf eine „Aggression" oder einen „Stress" zu unterdrücken. Der Begriff des „Stress" wurde dabei sowohl auf ein traumatisches und toxisch infektiöses, als auch auf ein psychisches Geschehen bezogen. Die postaggressorischen Reaktionen, die in ihrer Gesamtheit der sympathischen Notfallreaktion von Cannon dem „Irritations-Syndrom" von Reilly und dem „Adaptationssyndrom" von Selye

entsprechen und eine Belastung und unter Umständen sogar eine ernstliche Gefahr für den Organismus darstellen, sollen durch eine Ruhigstellung des Vegetativums weitgehend vermieden werden.

Nach Laborit und Huguenard wird durch die Phenothiazinkörper eine vegetative und histaminergische Dämpfung der Reizübertragung sowohl im peripheren als auch im zentralen Bereich erzielt. Die für die potenzierte Narkose verwandten wichtigsten Phenothiazinderivate *Padisal, Atosil, Dibutil, Latibon* und *Megaphen* haben im peripheren Bereich eine histamininhibitorische, lokalanaesthetische, sympathicolytische, parasympathicolytische und ganglioplegische Wirkung und sind gleichzeitig von einem dämpfenden Einfluß auf das Stammhirn (Temperaturzentren, Wachzentrum, Brechzentrum und Muskeltonuszentren) und die Verbindungen zwischen Stammhirn und Rinde.

Während das Atosil seine Hauptwirkung im peripheren Bereich entfaltet und vor allem einen starken histamininhibitorischen, lokalanaesthetischen und parasympathicolytischen Effekt auslöst, hat das Megaphen kaum mehr eine Antihistaminwirkung, sondern wirkt sympathicolytisch, ganglioplegisch und zentral hemmend. Nach Wirth hat es neben seinen peripheren Qualitäten einen sedativen hypnoticumartigen Effekt mit Muskelatonie, und es verhindert Krämpfe und Erbrechen (Weese).

Durch die Kombination von Atosil und Megaphen wird eine optimale Wirkung erzielt, die gleichermaßen eine Dämpfung der Reizübertragung im Bereich der Endorgane, der Ganglien und der zentralen Schaltstellen bewirkt.

Nach Weese ist die Wirkungssteigerung der Narkosemittel bei der Kombination von Atosil, Megaphen und Dolantin besonders deutlich, so daß die in der Nomenklatur eingebürgerte Bezeichnung „*Potenzierung*" durchaus gerechtfertigt ist. Dolantin, ein synthetisch hergestelltes atropinähnliches Präparat besitzt nicht nur eine periphere, spasmolytische Wirkung, sondern ist auch zentral gegen Schmerzen wirksam.

Die lytische Kombination Atosil, Megaphen und Dolantin hat sich zur Wirkungssteigerung der Narkose und gleichzeitigen Einsparung von Narkosemitteln zunehmend bewährt (Bücherl und Ressel, Cutright, Dietmann, Irmer, Koss, Rohardt, Schostok und Fritz, Zettler, Zindler, Zürn u. a.) Bücherl und Ressel fanden im Gegensatz zu den Analgetica aus der Opiatreihe, die leicht zur Atemdepression führen, bei der Megaphenanwendung eine Steigerung der Ventilation. Zindler hebt besonders die erhöhte Toleranz gegen mechanische Reize, gegen Blutverlust und die Hemmung bedrohlicher Reflexe bei der Atosil-Megaphenpotenzierung hervor. Außerdem ist der O_2-Bedarf nach seiner Auffassung vermindert. Auch Zürn bestätigt die Wirkungssteigerung

der Narkotica bei Vorgabe der Phenothiazinkörper Atosil und Megaphen und hält eine intramuskuläre Anwendung präoperativ für ausreichend. Nach Cutright können bei der Prämedikation mit Megaphen auch die Muskelrelaxantien niedriger dosiert werden.

Eine spezifische Beeinflussung der wärmeregulatorischen Reaktionen durch Phenothiazine konnte L'Allemand nicht feststellen, ebenso war eine histoplegische Wirkung nicht nachzuweisen.

In einer jüngst erschienenen Arbeit von Irmer wird auf Grund vergleichender Kreislauf- und Stoffwechseluntersuchungen erneut auf die Vorteile einer Prämedikation mit den lytischen Mitteln Atosil, Megaphen und Dolantin hingewiesen. Die Narkose*dauer* wird eindeutig verlängert, die Narkose*wirkung* verstärkt. Durch die Dämpfung der vegetativen Reizübertragung werden postaggressorische adrenergische Kreislaufreaktionen vermieden, und eine Stabilisierung des Kreislaufes ist tatsächlich zu erreichen. Im Tierversuch wurde durch die lytische Medikamentkombination eine adrenergische Stoffwechselsteigerung mit Erhöhung des O_2-Verbrauches zuverlässiger verhindert, als dies bei einer tiefen Barbituratnarkose allein möglich ist. Auch Irmer konnte eine histoplegische Minderung des Grundumsatzes durch Atosil-Megaphen nicht feststellen und fand im Gegensatz zu der Anschauung von Laborit auch keine Beeinflussung des hormonellen Geschehens, das über die Hypophyse und die Nebennierenrinde verläuft. Sowohl Atosil-Megaphen als auch Somatotropin konnten am Menschen den Eosinophilensturz nicht verhindern.

Auf Grund der seinerzeit vorliegenden günstigen Erfahrungen mit der lytischen Medikamentkombination begann ich bereits vor 2 Jahren Kreislaufunterbrechungen am Hund in potenzierter Narkose durchzuführen. Es sollte dabei festgestellt werden, ob die Toleranzzeit für eine erfolgreiche Kreislaufuntersuchung durch eine Prämedikation mit Atosil-Megaphen-Dolantin erhöht werden konnte.

Methodik. Für die Versuche in potenzierter Narkose allein wurden 19 Hunde verwandt, wobei bei 4 von ihnen ein 2. Versuch vorgenommen werden konnte. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 14,5 und 35 kg und betrug im Durchschnitt 23,8 kg. Die Intubationsnarkose mit Pentothal und dem kurzwirkenden Muskelrelaxans Succinyl (Bis-cholin-succinat-dichlorid) wurde nach Vorgabe von Atosil-Megaphen-Dolantin unter künstlicher Beatmung mit Sauerstoff durchgeführt.

Die Tiere erhielten intramuskulär 1,8 mg/kg bis 3,5 mg/kg (durchschnittlich 2,37 mg/kg) Atosil-Megaphen und 3,6 mg/kg bis 7,0 mg/kg (durchschnittlich 4,74 mg/kg) Dolantin in der überwiegenden Mehrzahl $1^1/_2$ Std vor Narkosebeginn. Nur bei einzelnen Tieren wurde die Prämedikation bereits früher eingeleitet. Über das Gewicht der Tiere, den Beginn der Prämedikation und die Dosierung der lytischen Medikamentkombination orientiert die Tabelle 1.

Tabelle 1. *Prämedikation mit Atosil, Megaphen und Dolantin i. m.*

Hund	Gewicht kg	Prämedikation in Std vor Narkosebeginn	Insgesamt verabreichte Menge		
			Atosil mg/kg	Megaphen mg/kg	Dolantin mg/kg
A 1. Versuch	14,5	$1^1/_2$	3,4	3,4	6,8
A 2. Versuch	14,5	$1^1/_2$	3,4	3,4	6,8
G 1. Versuch	22,0	$1^1/_2$	2,3	2,3	4,6
G 2. Versuch	22,0	$1^1/_2$	2,3	2,3	4,6
H 1. Versuch	28,0	$1^1/_2$	1,8	1,8	3,6
H 2. Versuch	28,0	$1^1/_2$	1,8	1,8	3,6
K	24,0	$1^1/_2$	2,04	2,04	4,08
M	18,0	$1^1/_2$	2,7	2,7	5,4
O 1. Versuch	23,0	$1^1/_2$	2,2	2,2	4,4
O 2. Versuch	23,0	$1^1/_2$	2,2	2,2	4,4
P	22,0	$1^1/_2$	2,3	2,3	4,6
Q	25,0	$1^1/_2$	2,0	2,0	4,0
R	24,0	$1^1/_2$	2,04	2,04	4,08
S	26,0	$1^1/_2$	1,9	1,9	3,8
T	23,0	$1^1/_2$	2,2	2,2	4,4
U	24,0	$1^1/_2$	2,04	2,04	4,08
V	35,0	$1^1/_2$, 1, $^1/_2$	2,1	2,1	4,2
Y	29,0	$3^1/_2$	2,6	2,6	5,2
Z	24,0	$1^1/_2$	2,04	2,04	4,08
A_1	28,0	$6^1/_2$, $4^1/_2$, 1	2,7	2,7	5,4
A_2	20,0	$1^1/_2$	2,5	2,5	5,0
A_3	18,0	$7^1/_2$, $1^1/_2$, $^1/_2$	3,5	3,5	7,0
B_1	25,0	$1^1/_2$	2,0	2,0	4,0
Durchschnitt	*23,8*	—	*2,37*	*2,37*	*4,74*

Die intravenöse Narkose durch Injektion in die Ohrvene der Tiere wurde mit 0,15—0,4 g Pentothal und 10—40 mg Succinyl eingeleitet. Je nach Bedarf wurden im Verlauf der Operation 0,05—0,15 g Pentothal und 15—30 mg Succinyl in Abständen nachgespritzt. Die Dosierung erfolgte derart, daß nach Verschluß des Thorax die Spontanatmung einsetzte.

Im folgenden werden die *Protokolle* aus Raummangel verkürzt und zusammengefaßt wiedergegeben.

18. 11. 54. **Hund A.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 15 mg Succinyl) unter künstlicher Beatmung mit Sauerstoff Thorakotomie im 4. ICR. Freipräparieren der V. azygos und der beiden Vv. cavae. Eröffnung des Herzbeutels und Hochnaht der Herzbeutelränder. Abklemmen der V. azygos und der beiden Vv. cavae. In Kreislaufunterbrechung wird der rechte Vorhof eröffnet und ein 2 mm langer Defekt in die Aorta gesetzt. Auffüllen des rechten Vorhofs mit physiologischer Kochsalzlösung und Verschluß des rechten Vorhofs. Verschluß der Thorakotomiewunde.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	3 min
V. azygos geöffnet	
V. cava sup. langsam geöffnet nach	3 min 30 sec
V. cava sup. vollständig geöffnet nach	4 min
V. cava inf. langsam geöffnet nach	4 min 30 sec
V. cava inf. vollständig geöffnet nach	6 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	3 min

Nach Verschluß des Thorax Spontanatmung. Nach Operation Herzfrequenz 136/min. Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle.

7. 2. 55. 81 Tage nach der ersten Operation zweiter Versuch. In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 15 mg Succinyl). Rethorakotomie rechts. Deutliche Narbe im rechten Vorhof nach Nahtverschluß bei der ersten Operation. In Kreislaufunterbrechung Eröffnung des rechten Vorhofs dicht neben der alten Narbe. Defekt im Bereich der Aorta verschlossen. Setzen einer Naht in den Bereich des Vorhofseptums, Auffüllen des rechten Vorhofs mit physiologischer Kochsalzlösung und Verschluß durch fortlaufende Naht.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	3 min 30 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	4 min

Nach Verschluß des Thorax Spontanatmung. Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfallserscheinungen. 4 Wochen später Sektion. *Sektionsbefund:* Lunge im Bereich der Thorakotomie adhärent, keine Atelektase. Herz: breite schwielige Narbe im rechten Vorhof. Der bei der 1. Operation gesetzte kleine Defekt in der Aorta ist narbig verschlossen, Seidenknopfnaht im Vorhofseptum reizlos eingeheilt. *Epikrise*: Eine zweimalige Kreislaufunterbrechung von 3 bzw. $3^1/_2$ min Dauer mit Kardiotomie und intrakardialem Eingriff wird langfristig überlebt.

10. 12. 54. **Hund G.** In Intubationsnarkose (0,20 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts und Abklemmen der 3 Gefäße.

Vollständige Kreislaufunterbrechung	3 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und völlständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	2 min

Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle.

7. 3. 55. Knapp 3 Monate später 2. Versuch. In Intubationsnarkose (0,2 Pentothal und 20 mg Succinyl) Rethorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines kleinen Defektes an der Hinterwand. Defekt wird sofort durch Naht verschlossen. Auffüllen des rechten Vorhofs mit physiologischer Kochsalzlösung, Verschluß des rechten Vorhofs, Lösen der Kreislaufunterbrechung.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	3 min 30 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	6 min 10 sec

Nach Verschluß des Thorax Spontanatmung. Postoperativer Verlauf störungsfrei. keine neurologischen Ausfallserscheinungen.

16. 5. 55. 10 Wochen später *Sektion.* Im rechten Vorhof narbig verheilter Defekt an der Hinterwand sowie schwielige Narbe nach Nahtverschluß. Sonst am Herzen makroskopisch kein pathologischer Befund. Leber, Nieren und Gehirn makroskopisch o. B. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 3 min wird ohne nachweisbare Schädigung länger überlebt. Nach 3 Monaten wird in Kreislaufunterbrechung von $3^1/_2$ min eine Kardiotomie mit intrakardialem Eingriff vorgenommen. Auch der 2. Eingriff wird langfristig überlebt. Bei der Sektion ist außer dem kleinen narbig verheilten Defekt im rechten Vorhof und der Vorhofsnarbe nach Kardiotomie kein pathologischer Befund zu erheben.

20. 12. 54. **Hund H.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 25 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines Defekts von 2 mm neben dem Sinus coronarius. Sofortiger Nahtverschluß, Auffüllen des rechten Vorhofs mit physiologischer Kochsalzlösung und Verschluß des rechten Vorhofs.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 2 min 20 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min 25 sec

Während der Kreislaufunterbrechung und des intrakardialen Eingriffs Auftreten von Extrasystolen. Nach vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses Anstieg der Herzfrequenz auf 150/min. Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Ungestörter postoperativer Verlauf, keine neurologischen Ausfälle beobachtet.

12. 1. 55. Drei Wochen später 2. Versuch. Kreislaufunterbrechung bis zu 30 min. In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Rethorakotomie.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 30 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min

Während der Kreislaufunterbrechung bleibt die Herzaktion zunächst regelmäßig, wird aber nach 25 min erheblich schwächer, und es treten gehäufte Extrasystolen auf. Nach der völligen Freigabe des venösen Zuflusses Überdehnung des rechten Vorhofs, Kammerflimmern und $4^1/_2$ min später Exitus. *Epikrise:* Eine vollständige Kreislaufunterbrechung von 2 min 20 sec mit Kardiotomie und intrakardialem Eingriff wird überlebt. Bei einem 2. Versuch 23 Tage später wird von seiten des Herzens eine Kreislaufunterbrechung bis zu einer halben Stunde toleriert. Erst nach völliger Freigabe des venösen Zuflusses führt die vorher gesetzte ischämische Hypoxie zum Kammerflimmern und endgültigen Herzversagen.

17. 1. 55. **Hund K.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 10 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines Defekts medial vom Sinus coronarius. Nahtverschluß des rechten Vorhofs.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 3 min 45 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 7 min 8 sec

Während der schrittweisen Freigabe des venösen Zuflusses Anstieg der Herzfrequenz auf 144/min. Bei Thoraxverschluß Spontanatmung. Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle. Nach 2 Monaten Sektion. Im rechten Vorhof ein Kugelthrombus. Defekt neben Sinus coronarius durch linsengroße Narbe verschlossen. Schwielige Narbe nach Nahtverschluß des rechten Vorhofs. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 3 min 45 sec mit Kardiotomie wird für längere Zeit überlebt. Bei der Sektion ist der seinerzeit gesetzte Defekt durch eine linsengroße Narbe verschlossen, der rechte Vorhof enthält einen Kugelthrombus. Außer der Vorhofsnarbe keine sichtbaren Schwielen in der Kammermuskulatur.

10. 2. 55. **Hund M.** In Intubationsnarkose (0,4 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 5 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 4 min

Während der Kreislaufunterbrechung nach 2 min Frequenzanstieg auf 208/min. Nach Freigabe des venösen Zuflusses Herzfrequenz 140/min. Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle beobachtet. Nach 3 Wochen Sektion. Im Bereich der Thorakotomie Lunge adhärent, keine Atelektase. Herz makroskopisch o. B., insbesondere keine Schwielenbildungen im Bereich der Kammermuskulatur. Leber und Nieren makroskopisch ohne Besonderheiten. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 5 min wird ohne nachweisbare Schädigung langfristig überlebt.

21. 2. 55. **Hund O.** In Intubationsnarkose (0,4 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs

und Setzen eines 3 mm langen Defekts an der Hinterwand. Sofortiger Nahtverschluß und Verschluß des rechten Vorhofs.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 3 min 10 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min 50 sec

Nach Freigabe des venösen Zuflusses Kammerflimmern. Sofortige Herzmassage, nach $^1/_2$ min wieder normaler Sinusrhythmus. Während der Kreislaufunterbrechung und des intrakardialen Eingriffs Herzfrequenzanstieg auf 172/min. Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Bei Operationsende Herzfrequenz 188/min. Weiterer postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle.

30. 6. 55. 18 Wochen später 2. Versuch. Kreislaufstillstand bis zum Kammerflimmern zur Feststellung der Toleranzzeit. Nach Prämedikation in Intubationsnarkose (0,3 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Rethorakotomie. Nach Abklemmen der V. azygos und der beiden Vv. cavae fortlaufende EKG-Schreibung (Abl. 2). Während der Kreislaufunterbrechung treten Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen infolge der ischämischen Hypoxie auf. Nach 4 min ist eine erhebliche Frequenzsteigerung und Arrhythmie nachweisbar. Nach 5 min ist T spitz negativ. Es treten supraventrikuläre Extrasystolen auf, und im weiteren Verlauf der Zirkulationsunterbrechung kommt es zum Verlöschen der Reizbildung in den Vorhöfen, wobei dann die Reizbildung von tiefergelegenen Automatiezentren erfolgt. Die Deformierung der Kammerkomplexe nimmt zu, es zeigen sich *monophasische Stauchungsformen und ein agonales hohes T*. Wenn sich die monophasische Deformierung mit einer *Verkürzung der Kammererregungsdauer* und einer Verzögerung der *ventrikulären Erregungsleitung* kombiniert, läßt sich mit Zunahme dieses Bildes nur noch schwer Q-R-S und ST voneinander abgrenzen. Nach 16—17 min tritt *Kammerflattern* auf, das schließlich in *Kammerwühlen* übergeht und nach 37 min noch nachweisbar ist. Die EKG-Veränderungen am *nicht unterkühlten* Tier bis zum *letalen* Ausgang sind aus den Abb. 1—4 ersichtlich. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von über 3 min mit Kardiotomie und intrakardialem Eingriff wird langfristig überlebt. 18 Wochen später Kreislaufunterbrechung bis zum letalen Ausgang. Die EKG-Schreibung zeigt die zunehmende Schädigung infolge der ischämischen Hypoxie. Nach 16 min kommt es zum Kammerflattern.

28. 2. 55. **Hund P.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines Vorhofseptumdefekts. Nahtverschluß des rechten Vorhofs

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 2 min 15 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min

Während des intrakardialen Eingriffs Frequenzsteigerung und vereinzelte Extrasystolen. Postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfallserscheinungen. Nach 3 Monaten Verschluß des Septumdefekts in Kreislaufunterbrechung, dabei kommt es zur Luftembolie mit Exitus. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 2 min 15 sec mit Setzen eines Septumdefekts wird längere Zeit ohne nachweisbare Schädigung überlebt.

4. 3. 55. **Hund Q.** In Intubationsnarkose (0,3 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 7 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses. 4 min 20 sec

Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Postoperativer Verlauf ungestört, keine neurologischen Ausfälle.

16. 5. 55. Nach $10^1/_2$ Wochen *Sektion.* Der linke Ventrikel ist stark hypertrophiert. Die histologische Untersuchung des Herzens ergibt kleinste Schwielen-

bildungen in der Muskulatur der rechten und linken Kammer. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 7 min wird langfristig überlebt. Bei der Sektion nach

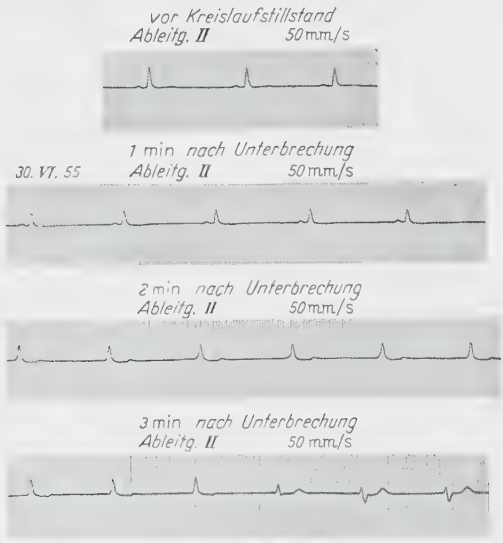

Abb. 1

Abb. 1—4. Hund O. EKG-Schreibung vor und während der Kreislaufunterbrechung bis zum letalen Ausgang. Erklärung s. Text

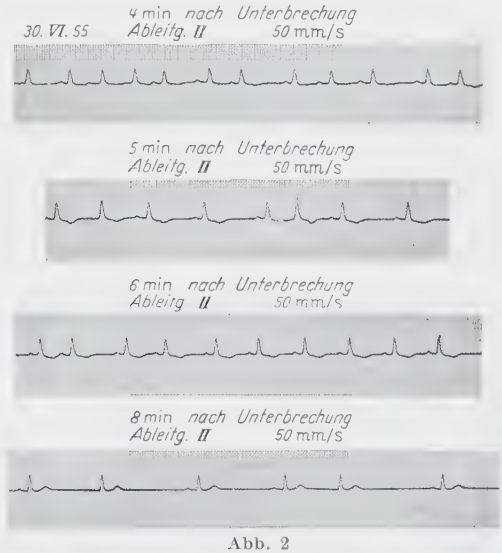

Abb. 2

$10^1/_2$ Wochen sind histologisch Schwielenbildungen in der linken und rechten Kammermuskulatur als Folge der ischämischen Hypoxie nachweisbar.

18. 3. 55. **Hund R.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 10 min 6 sec

Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 3 min 24 sec

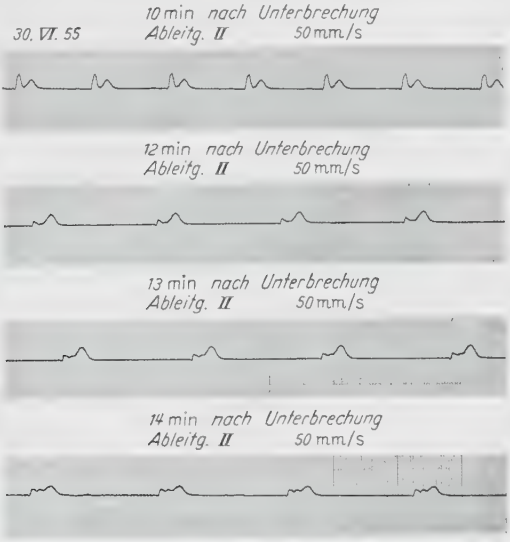

Abb. 3

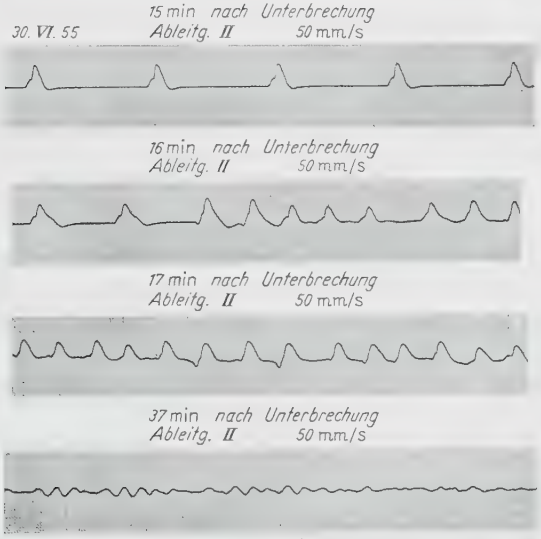

Abb. 4

19. 3. 55. Tier lebt, ist etwas benommen, schluckt aber Wasser. *24. 3. 55.* Tier läuft, zeigt keine neurologischen Ausfälle. *7. 7. 55.* 16 Wochen nach der

Operation ist das Tier munter und lebhaft. Im intravenösen Ausscheidungspyelogramm ist nach 6 min eine gute Ausscheidung nachweisbar. Rest-N: 31,9 mg-%. *29. 9. 55.* Zweites intravenöses Ausscheidungspyelogramm ergibt: 5 min p. i. stellen sich infolge der schlechten Exposition nur die unteren Nierenpole schwach dar. Es ist jedoch der linke Harnleiter in seinem Verlauf und der rechte im abdominalen Drittel dargestellt. 8 min p. i. gute Kontrastmittelausscheidung bei nicht gestautem Nierenhohlsystem beiderseits. Die Blase ist durch Kontrastmittelschatten bereits angefärbt. 12 min p. i. stellt sich das Nierenhohlsystem beiderseits gut dar. Der Harnabfluß ist ungestört. Starke Kontrastmittelansammlung im Bereich der Blase. *Zusammenfassung:* Normales intravenöses Ausscheidungsurogramm ohne Anhalt für funktionelle oder organische Störungen. *10. 10. 55.* Nach 7 Monaten Sektion. Histologisch finden sich in der linken und rechten Kammer muskulatur kleinste Schwielenbildungen. Die Niere weist an der Mark-Rindengrenze ebenfalls kleinere Schwielenbildungen auf. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von über 10 min wird langfristig überlebt. Bei der histologischen Untersuchung sind in der linken und rechten Kammermuskulatur Schwielenbildungen nachweisbar, als Folge der stattgehabten ischämischen Hypoxie. Auch die Nieren zeigen an der Mark-Rindengrenze Schwielenbildungen. Trotz der Schwielenbildungen im intravenösen Ausscheidungsprogramm keine gröbere Abweichung von der Norm.

21. 3. 55. **Hund S.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines Septumdefekts. Nahtverschluß des rechten Vorhofs.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 3 min 40 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 6 min 26 sec

Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Postoperativer Verlauf ohne Besonderheiten. Langfristiges Überleben. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 3 min 40 sec mit Kardiotomie und Setzen eines Vorhofseptumdefektes wird langfristig überlebt.

25. 3. 55. **Hund T.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 12 min

Nach Thoraxverschluß Einsetzen der Spontanatmung. *26. 3. 55.* Tier lebt, reagiert auf Anruf, ist aber deutlich benommen und zeigt unruhige Abwehrreaktionen und zeitweilig Streckkrämpfe. Nach 36 Std kommt es unter dem Bilde eines cerebralen Komas zum Exitus. *Sektion* ergibt eine deutliches Hirnödem. Die histologische Untersuchung bestätitgt das vorliegende Hirnödem, außerdem finden sich perivasale Blutungen im Bereich der venösen Strombahn. Die histologische Untersuchung des Herzens zeigt kleine Blutungen zwischen den Faserbündeln, sowie feinststäubige, fleckförmige Verfettungen. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 12 min wird nur *befristet* überlebt. Nach 36 Std tritt der Exitus unter dem Bilde des cerebralen Komas ein. Histologisch findet sich ein Hirnödem mit perivasalen Blutungen im Bereich der venösen Strombahn. Auch in der Herzmuskulatur sind hypoxämische Blutungen nachweisbar.

18. 5. 55. **Hund U.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 25 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 10 min 22 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 2 min 8 sec

Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. *19. 5. 55.* Tier lebt, bewegt den Kopf, ist aber tiefer bewußtlos und reagiert nicht auf Anruf. Atmung beschleunigt: 26/min. Herzfrequenz: 124/min. *20. 5. 55.* Allgemeinzustand unverändert, Wasser

wird geschluckt. *21. 5. 55.* Bewußtlosigkeit hält an, zeitweilig treten Streckkrämpfe als Zeichen der schweren cerebralen Schädigung auf. *23. 5. 55.* Exitus im cerebralen Koma. *Sektion* ergibt ein deutliches Hirnödem, größere Blutungsherde sind makroskopisch nicht nachweisbar. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von $10^1/_2$ min wird nur kurzfristig überlebt. Am 5. Tag post op. tritt im cerebralen Koma der Exitus ein.

2. 6. 55. **Hund V.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	10 min 33 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	2 min

Nach Thoraxverschluß keine Spontanatmung. Tier wird mit Sauerstoff weiter künstlich beatmet. Eine halbe Stunde nach Operationsende setzt Spontanatmung ein. Herzfrequenz um 140/min, Atmung erheblich beschleunigt 48/min. *3. 6. 55.* Tier ist noch bewußtlos, zeigt Abwehrbewegungen und ist sehr unruhig. *4. 6. 55.* Weiterhin andauernde Bewußtlosigkeit mit zeitweilig auftretenden Streckkrämpfen. *5. 6. 55.* Zunahme der Streckkrämpfe als Zeichen der bestehenden schweren cerebralen Schädigung. *6. 6. 55.* Unter dem Bild des cerebralen Komas tritt der Exitus ein. Sektion ergibt ein deutliches Hirnödem. Beide Nieren sind erheblich gestaut, und es finden sich subkapsuläre Blutungen. Histologisch sind *Herzmuskelnekrosen nachweisbar. Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrecnung von $10^1/_2$min wird nur für $3^1/_2$ Tage überlebt. Der Exitus erfolgt im cerebralen Koma. Histologisch sind Herzmuskelnekrosen als Folge der ischämischen Hypoxie nachweisbar.

16. 6. 55. **Hund Y.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	8 min 7 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses	1 min 23 sec

17. 6. 55. Tier ist bewußtlos, als Zeichen der schweren cerebralen Schädigung zeitweilige Streckkrämpfe. *18. 6. 55.* Exitus im cerebralen Koma. *Epikrise*: Eine Kreislaufunterbrechung von über 8 min wird nur kurzfristig überlebt. Am 2. Tag post op. Exitus im cerebralen Koma.

22. 6. 55. **Hund Z.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 20 mg Succinal) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines Septumdefekts. Nahtverschluß des rechten Vorhofs.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	3 min 30 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	2 min 57 sec

Nach Thoraxverschluß Spontanatmung. Postoperativer Verlauf zunächst störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle. EKG-Kontrolle nach 10 Tagen: In Abl. II flache P-Zacken und ein spitz negatives T, was möglicherweise im Sinne einer Vorhofschädigung deutbar wäre. 6 Wochen post op. Exitus des Tieres, wahrscheinlich infolge des großen Septumdefekts.

Sektion ergibt einen großen Septumdefekt von 5 mm Durchmesser. Herz allseitig vergrößert, hypertrophiert und dilatiert. Infarkte in beiden Unterlappen. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von $3^1/_2$ min mit Kardiotomie und Setzen eines Vorhofseptumdefekts wurde für 6 Wochen überlebt. Exitus wahrscheinlich infolge des großen Defektes.

12. 7. 55. **Hund A_1.** Altes 7jähriges Tier, das mit Absicht ausgewählt wurde, um die Toleranzgrenze beim alternden Organismus zu bestimmen. In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 7 min 20 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 1 min 52 sec

Während der Kreislaufunterbrechung fortlaufende EKG-Schreibung. Bei anfänglich erheblicher Steigerung der Frequenz ist eine Aufsplitterung und zunehmende Deformierung des Q R S-Komplexes mit plötzlich eintretender spitzer Negativität von T nachweisbar. Die P-Zacken verschwinden. Nach vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses Kammerflattern und Kammerflimmern mit Exitus. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 7 min 20 sec wird von einem alten Tier zunächst toleriert, es treten jedoch schwere *Reizbildungs-* und *Reizleitungsstörungen auf*, die nach Freigabe des venösen Zuflusses zu Kammerflattern und Kammerflimmern führen.

21. 7. 55. **Hund A_2.** 6—7jähriges, allgemein reduziertes Tier. In Intubationsnarkose (0,15 Pentothal und 15 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 7 min

Während der Kreislaufunterbrechung kommt es zu einer Frequenzzunahme. Im EKG Deformierung von P und QRS sowie Negativität von T. Bereits nach Freigabe des venösen Zuflusses aus der V. azygos und der V. cava sup. kommt es zu einem erheblichen Frequenzrückgang. Im EKG sind P und T isoelektrisch, der Kammerkomplex ist verbreitert und zeigt eine hohe Amplitude. Unter dem Bilde der völligen atrio-ventrikulären Dissoziation kommt es zum Herzstillstand. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 7 min führt bei einem alten Tier zu schweren *Reizbildungs-* und *Reizleitungsstörungen* am Herzen. Nach Freigabe des venösen Zuflusses tritt unter völliger *atrio-ventrikulärer Dissoziation* Herzstillstand ein.

24. 8. 55. **Hund A_3.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 10 mg Succinyl) Thorakotomie rechts.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 7 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses: 3 min 19 sec

25. 8. 55. Tier lebt, ist bewußtlos und reagiert nicht auf Anruf. *26. 8. 55.* Tier lebt, weiterhin bewußtlos. Etwas Milch und Wasser werden geschluckt. Flüssigkeitszufuhr erfolgt wie auch bei den anderen Tieren mit intravenöser und rectaler Applikation von Kochsalz-Traubenzuckerlösung. *27. 8. 55.* Zustand verschlechtert. Zeitweilig Streckkrämpfe als Zeichen der schweren cerebralen Schädigung. Am 8. Tag post op. Exitus im cerebralen Koma. *Sektion* ergibt makroskopisch ein deutliches Hirnödem. Außerdem besteht eine Aspirationspneumonie mit Pleuraerguß *Epikrise*: Eine Kreislaufunterbrechung von 7 min wird nur für 7 Tage überlebt. Der Exitus erfolgt unter dem Bild einer schweren cerebralen Schädigung durch die ischämische Hypoxie nach der Zirkulationsunterbrechung.

20. 7. 55. **Hund B_1.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Thorakotomie rechts. In Kreislaufunterbrechung Eröffnen des rechten Vorhofs und Setzen eines 8 mm langen Septumdefekts. Auffüllen des rechten Vorhofs mit physiologischer Kochsalzlösung und Verschluß des rechten Vorhofes.

Vollständige Kreislaufunterbrechung 4 min 35 sec
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses 2 min

Am Ende der Operation ist bei einer Frequenz von 140/min im EKG ein regelmäßiger Sinusrhythmus vorhanden. T ist jedoch negativ. Der weitere postoperative Verlauf ist komplikationslos, neurologische Ausfallserscheinungen werden nicht beobachtet. 4 Wochen später wird in Kreislaufunterbrechung der Verschluß

des Septumdefektes vorgenommen. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von $4^3/_4$ min Dauer mit Kardiotomie und Setzen eines Vorhofseptumdefektes wird für längere Zeit überlebt.

II. Die Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose und in kontrollierter Hypothermie

Nachdem erkannt worden war, daß es eine „pharmakologische Hibernisation" im Sinne Laborits nicht gibt (Albers, Brendel, Koppermann, L'Allemand, Thauer und Usinger), blieb weiterhin nur der Weg, die Änderung des Sauerstoffverbrauches durch physikalische Methoden des Wärmeentzuges zu erreichen. Schon durch frühere Untersuchungen galt es als erwiesen, daß der Warmblüterorganismus auf eine Kälteaggression zuerst mit einer Erregungsphase reagiert, in welcher er durch Steigerung der Verbrennung so viel Wärme produziert, daß ein Gleichgewicht zwischen Wärmeabgabe und Wärmebildung hergestellt wird (Bigelow und Mitarbeiter, Boerema und Mitarbeiter, Juvenelle, Lind und Wegelius, Kramer und Reichel, Pflüger, Winternitz u. a.). Kramer und Reichel beobachteten an narkotisierten Hunden bei Beginn des Eiswasserbades ein „Kältezittern", das bei einer Unterkühlung auf 30° C sein Maximum erreichte. Die Verbrennungsprozesse können dabei derartig gesteigert werden, daß der Sauerstoffverbrauch bis zu 700% des Ruhewertes beträgt. Bereits Grosse-Brockhoff und Schoedel konnten aber zeigen, daß durch eine tiefe Narkose die Erregungsphase erheblich abgemildert werden kann.

Das angestrebte Ziel bei Anwendung der Unterkühlung ist eine Verlangsamung aller Stoffwechselvorgänge bei erhaltener Stabilität des Kreislaufs. Es kommt also vorwiegend darauf an, die Abwehr- und Gegenmaßnahmen des Organismus zu Beginn der Unterkühlung möglichst auszuschalten.

Swan und Zeavin versuchten das durch eine möglichst tiefe Narkose mit Pentothal und Cyclopropan zu erreichen und begannen im Stadium III der Narkose mit der Unterkühlung im Eiswasserbad. Dogliotti und Ciocatto verwandten einen Ganglienblocker (Pendiomid) bei ihren Kreislaufunterbrechungen in Hypothermie.

Zindler unterscheidet: 1. die geringgradige künstliche Hypothermie bis 32° C; 2. die tiefe künstliche Hypothermie von 32—25° C; 3. die sehr tiefe künstliche Hypothermie unter 25° C.

Da fast alle Autoren übereinstimmend angeben, daß unterhalb einer Temperaturgrenze von 25° C die Gefahr des Kammerflimmerns außerordentlich groß ist, hat sich die sehr tiefe Hypothermie in der praktischen Anwendung nicht allgemein durchsetzen können. Ein Temperaturbereich von 26—28° C wird als optimal für eine Kreislaufunterbrechung angesehen, da hierbei der Stoffwechsel bereits erheblich erniedrigt ist, die Gefahr des Kammerflimmerns aber vermindert wird.

Bezüglich der Durchführung der Hypothermie sind die verschiedensten Wege beschritten worden. Grundsätzlich läßt sich eine Unterkühlung auf 3fache Weise erreichen: 1. allgemeine Hypothermie durch Oberflächenunterkühlung; 2. allgemeine Hypothermie durch Abkühlung des zirkulierenden Blutes; 3. differenzierte Hypothermie durch selektive Hirnunterkühlung.

Auf die beiden letztgenannten Verfahren wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt kurz eingegangen und dabei deren Nachteile erörtert. Die allgemeine Hypothermie durch Oberflächenunterkühlung ist technisch relativ einfach durchzuführen, aber auch hier werden unterschiedliche Methoden empfohlen: 1. durch Einlegen in Eiswasser; 2. durch Eispackungen; 3. durch Unterkühlung mit Kaltluft; 4. durch Kühlmatten.

Die Unterkühlung beim Menschen führten Swan und Mitarbeiter durch Einlegen der Patienten in Eiswasser durch. Lewis, Varco und Taufic hüllten die Patienten in Kühlmatten ein, die von einer unterkühlten Alkohollösung von 25° F durchströmt werden.

Die Unterkühlung in einer kleinen Unterkühlungskammer mittels zugeführter Kaltluft hat sich nicht durchsetzen können. Das „deep freeze" wird von Bailey und Mitarbeitern wegen der Gefahr der örtlichen Erfrierung an den Extremitäten abgelehnt. Die Unterkühlung durch Eispackung hat sich bewährt, obwohl die Unterkühlung hierbei längere Zeit in Anspruch nimmt, als dies im Eiswasserbad der Fall ist.

Boerema führt die Hypothermie durch direkte Unterkühlung des Blutes durch. Von D'Allaines wird mit Recht darauf hingewiesen, daß hierbei eine Arterie und Vene geopfert werden müssen und, außerdem ist die Anwendung einer Kreislaufpumpe mit genügend großem Schlagvolumen erforderlich. D'Allaines hatte bei seinen tierexperimentellen Versuchen die besten Ergebnisse nach dem Verfahren von Swan, wobei er gleichzeitig eine Hyperventilation durchführte, die eine Acidose vermeiden soll. Die Hypothermie durch Kühlmatten lehnt er ab, da die Unterkühlung zu langsam erfolgt und zur Hypoventilation und Hypoxie führt.

Wir selbst haben bei unseren Vorversuchen die ersten Hunde mittels Eispackung unterkühlt, wobei wir bis zur Unterkühlung auf 27 –28° C $2^1/_2$—3 Std benötigten. Wir sind dann aber bald zu der rascheren Unterkühlung im Eiswasserbad übergegangen. Für eine rasche Unterkühlung des homoiothermen Organismus sind auch Dogliotti und Ciacatto eingetreten, und Davis und Peabody führen am Menschen ebenfalls die rasche Unterkühlung nach der Methode von Swan durch.

Auf die Störung der Herzfunktion im hypothermen Zustand wurde von Grosse-Brockhoff und Schoedel besonders hingewiesen. Bei der Unterkühlung am Hund beobachteten die Verfasser eine von der Tem-

peratur abhängige Zunahme der Sinusbradykardie. In einem Temperaturbereich von 25—27° C treten Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung auf. Es kommt zu einer temperaturabhängigen Verlängerung der Überleitungszeit und zu Blockierungen zwischen Sinus- und AV-Knoten. Der QRS-Komplex zeigt eine zunehmende Verbreiterung und häufig Aufsplitterung. Die ST-Strecke ist meist erheblich gesenkt. Weese beobachtete diese Veränderungen im EKG trotz O_2-Beatmung schon in einem Temperaturbereich von 30—31° C. Nach Lutz weist das sog. „Kälte-EKG" ganz bestimmte, immer wieder auftretende Veränderungen auf, die durch eine enorme, aber gleichmäßige Verlängerung aller Zeitwerte, ein vertieftes, nach oben konvexes ST und ein negatives T gekennzeichnet sind. Die Fortpflanzung der Erregung innerhalb des Herzens ist in der Kälte gleichmäßig verlangsamt. Bei Unterkühlungsversuchen an Meerschweinchen fand Lutz bei 16° C ein Sistieren der Reizbildung. Nach Sarajas und Nilsson weisen die Negativierung und Deformierung des ST und T des typischen „Hypothermie-EKG" auf Störungen des Repolarisationsprozesses in der Kammermuskulatur hin. Bei der tiefen Hypothermie von 21—23° C fanden die genannten Autoren nach Wiedererwärmung und Tötung der Tiere generalisierte Transsudationserscheinungen, die an Gehirn, Leber und Herz histologisch nachweisbare Schädigungen zeigten. Die Myokardschädigung war durch ein interstitielles und perivasculäres Ödem mit Stenosierung kleiner Herzmuskelarterien gekennzeichnet.

In einer 1956 erschienenen Arbeit von Sarajas werden die histologischen Befunde am Hundeherzen mitgeteilt.

Auf Grund dieser Ergebnisse müssen wir zu der Feststellung gelangen, daß die sehr tiefe Hypothermie keineswegs eine gleichgültige Maßnahme darstellt und daß für ihre Anwendung beim Menschen eine strenge Indikation zu fordern ist. Daraus ergibt sich aber auch weiterhin, daß die Hypothermie so schonend als möglich ausgeführt werden soll und daß während des Unterkühlungsvorganges alle Abwehrreaktionen möglichst auszuschalten sind, da sie eine zusätzliche Belastung darstellen.

Bigelow und Mitarbeiter teilten bereits 1954 mit, daß die präoperative Gabe von Phenergan (Atosil) und Largactil (Megaphen) in Verbindung mit Demerol sich bei der Hypothermie außerordentlich gut bewährt habe und es zu einer Potenzierung der Narkose kommt, wobei schädigende Reflexe ausgeschaltet werden.

Nach unseren eigenen Ergebnissen sollte die Hypothermie in potenzierter Narkose eingeleitet werden, auf deren Vorteile bereits im vorigen Abschnitt ausführlicher hingewiesen wurde. Aufgabe der eigenen Tierversuche war es, die Toleranzgrenze für die durch Kreislaufunterbrechung gesetzte Hypoxie näher zu bestimmen.

Methodik. Für die Versuche in potenzierter Narkose und kontrollierter Hypothermie wurden 13 Hunde mit einem Gewicht von 20—26 kg verwandt. Nach der Prämedikation mit dem lytischen Gemisch Atosil-Megaphen-Dolantin von 1,9—3,75 mg/kg Atosil und Megaphen (durchschnittlich 2,84 mg kg) und 3,8—7,5 mg kg Dolantin (durchschnittlich 4,96 mg kg) intramuskulär wurde die Intubationsnarkose mit Pentothal und Succinyl eingeleitet, wobei in die Ohrvene der Tiere 0,1—0,2 g Pentothal und 10—20 mg Succinyl injiziert wurden. Die künstliche Beatmung erfolgte mit reinem Sauerstoff.

Das Gewicht der Tiere, die Zeit der Prämedikation und die insgesamt verabreichte Menge der lytischen Kombination sind aus der Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2. *Prämedikation mit Atosil, Megaphen und Dolantin i. m.*

Hund	Gewicht kg	Prämedikation in Std vor Narkosebeginn	Insgesamt verabreichte Menge		
			Atosil mg/kg	Megaphen mg/kg	Dolantin mg/kg
U_1	22,0	2	2,3	2,3	4,6
U_2	20,0	$1^1/_2$	2,5	2,5	5,0
U_3	25,0	$1^1/_2$	2,0	2,0	4,0
U_4	26,0	3, 2	1,9	1,9	3,8
U_5	22,0	2, 1	2,3	2,3	4,6
U_6	24,0	$2^1/_2$, $1^3{}_4$	2,04	2,04	4,08
U_8	25,0	2, 1	2,0	2,0	4,0
U_9	26,0	5, 3, 1	3,9	3,9	7,8
U_{10}	25,0	$5^1/_2$, 3, 1	3,0	3,0	6,0
U_{11}	26,0	$4^1/_2$, $1^1/_2$	1,9	1,9	3,8
U_{13}	22,0	1	2,3	2,3	4,6
U_{14}	21,0	$2^1/_2$	2,38	2,38	4,76
U_{15}	20,0	$3^1{}_2$, 2, $^1/_2$	3,75	3,75	7,5
Durchschnitt	*23,3*		*2,48*	*2,48*	*4,96*

Die Tiere wurden dann in eine Wanne mit Eiswasser gebracht und innerhalb von 17—43 min (im Durchschnitt in 29 min) auf 30,0 —32,5°C unterkühlt, wobei die rectale Temperatur fortlaufend *elektrisch* gemessen wurde. Sehr sorgfältig wurde auf ein etwa auftretendes Muskelzittern geachtet und dann je nach Bedarf Pentothal und Succinyl nachgespritzt. Nach Herausnahme aus dem Eiswasserbad wurden die Tiere zur Operation vorbereitet und dann in Seitenlage durch rechtsseitige Thorakotomie die V. azygos und die beiden Vv. cavae mit einem Nabelbändchen angeschlungen. Außerdem wurde während der Unterkühlung im Eiswasserbad und auch während der Operation eine EKG-Schreibung vorgenommen. Vor Beginn der Kreislaufunterbrechung erfolgte für 5 min eine Hyperventilation mit reinem Sauerstoff. Nach Herausnahme aus dem Eiswasserbad und bis zum Beginn der Kreislaufunterbrechung sank die rectale Temperatur um 2,1—5,3° C, im Durchschnitt um 3,7° C ab.

Die Ausgangstemperatur nach der Prämedikation, die Unterkühlungszeit im Eiswasserbad, die Temperatur, bei welcher die Tiere aus dem Eiswasserbad genommen wurden, und der weitere Temperaturabfall ohne zusätzliche Unterkühlung sind aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3

Hund	Ausgangstemperatur in ° C	Unterkühlungszeit im Eiswasserbad in min	Temperatur bei Herausnahme aus dem Eiswasserbad in ° C	Temperatur vor Kreislaufunterbrechung in ° C	Temperaturabfall in ° C
U_1	36,5	25	32,0	29,9	2,1
U_2	38,4	17	31,8	29,0	2,8
U_3	38,0	25	31,8	28	3,8
U_4	36,6	18	31,1	26,8	4,3
U_5	36,4	26	32	28,1	3,9
U_6	36,4	27	32	26,7	5,3
U_8	37,9	38	32,5	29,6	2,9
U_9	36,8	28	31,0	26,3	4,7
U_{10}	39,4	43	30,7	27,6	3,1
U_{11}	38,3	31	31,0	26,1	4,9
U_{13}	36,4	38	30,0	26	4,0
U_{14}	37,6	33	30,8	26,9	3,9
U_{15}	38,6	30	31,0	27,2	2,8
Durchschnitt	*37,4*	*29*	*31,3*	*27,5*	*3,7*

Nach Beendigung der Kreislaufunterbrechung und dem sofortigen Thoraxverschluß wurden die Tiere in einen eigens hergestellten Wärme-

Tabelle 4

Hund	Beginn der Wiedererwärmung bei ° C	Ende der Wiedererwärmung bei ° C	Dauer der Wiedererwärmung in Std	Beginn der Spontanatmung bei ° C
U_1	31,0	36,4	2 Std 20 min	30,8
U_2	—	—	—	—
U_3	27,8	35,6	3 Std	33,2
U_4	27,0	33,0	3 Std	27,8
U_5	28,1	33,2	3 Std 25 min	29,0
U_6	—	—	—	—
U_8	29,2	33,2	2 Std 20 min	32,1
U_9	27,0	34,0	3 Std 40 min	34,0
U_{10}	27,2	33,3	3 Std	28,4
U_{11}	25,3	33,2	3 Std 45 min	28,4
U_{13}	—	—	—	—
U_{14}	26,6	33,7	3 Std 10 min	29,8
U_{15}	26,8	34,0	3 Std 10 min	29,3
Durchschnitt	*27,6*	*33,9*	*3 Std 5 min*	*30,2*

kasten gebracht und dort bis zur ausreichenden Spontanatmung mit reinem Sauerstoff weiter künstlich beatmet. Dann erst erfolgte die Extubation. Die Wiedererwärmung wurde mittels Diathermie-Heizkissen und Infrarotstrahler bei einer Temperatur von 25,3—31,0° C (im

Durchschnitt bei 27,6° C) begonnen. Nur bei 2 Tieren wurde eine Wiedererwärmung bis auf 36,4 bzw. 35,6° C durchgeführt. Um eine reaktive *Hyperthermie* zu vermeiden, wurde bei den übrigen Tieren nur eine Wiedererwärmung bis auf 33—34° C vorgenommen und die Tiere nach Herausnahme aus dem Wärmekasten in Decken und Stroh gehüllt. Über den Beginn der Wiedererwärmung, das Ende der Wiedererwärmung im Wärmekasten und die Dauer der Wiedererwärmung sowie den Beginn der Spontanatmung gibt Tabelle 4 Auskunft. Für die Wiedererwärmung wurden 2 Std 30 min bis 3 Std 45 min (im Durchschnitt 3 Std 5 min) benötigt. Das Vorgehen im einzelnen ist aus den folgenden aus Raummangel stark gekürzten Protokollen ersichtlich.

Protokolle.

5. 10. 55. **Hund U_1.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	5 min
Zeitspanne zwischen Lösen der Kreislaufunterbrechung und vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses:	4 min

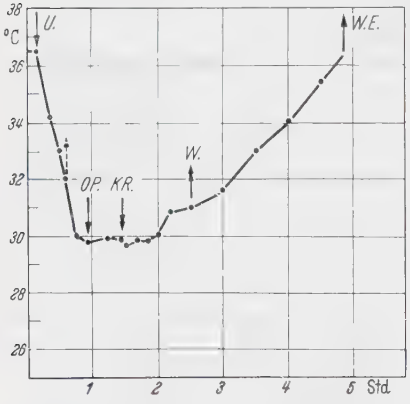

Abb. 5. Rectale Temperaturkurve während der Unterkühlung und Wiedererwärmung bei Hund U_1. Kreislaufunterbrechung 5 min. Zeichenerklärung: ↓ *U* Beginn der Unterkühlung, ↑ Ende der Unterkühlung; ↓ *OP* Operationsbeginn; ⩛ *KR* Kreislaufunterbrechung; ⩓ *W* Beginn der Wiedererwärmung; ↑ *WE* Ende der Wiedererwärmung

Die rectale Temperaturkurve während der Unterkühlung und Wiedererwärmung ist aus Abb. 5 ersichtlich. *6. 10. 55.* Tier reagiert normal, keine Zeichen für eine cerebrale Schädigung. Weiterer postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle. $4^1/_2$ Monate später EKG-Kontrolle: Abl. II: unregelmäßiger Sinusrhythmus, P ist flach, Kammerkomplex regelmäßig geformt, T flach negativ. Verdacht auf Myokardschädigung. Nach $8^3/_4$ Monaten Sektion. Gehirn makroskopisch o. B. Histologisch in der Kammermuskulatur des linken Herzens Schwielenbildungen. Nieren histologisch ohne pathologischen Befund. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 5 min wird langfristig überlebt. Im EKG Veränderungen im Sinne einer Myokardschädigung nachweisbar. Histologisch Schwielenbildungen in der Kammermuskulatur (s. Abb. 6).

13. 10. 55. **Hund U_2.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad. Thorakotomie rechts. Beim Freipräparieren der Vv. cavae und einer Temperatur von 29,0° C (Herzfrequenz 70 min) plötzlich Kammerflimmern und Exitus. *Epikrise:* Nach Freipräparieren der großen Gefäße am Herzen kommt es bei einer Rectaltemperatur von 29° C plötzlich zum Kammerflimmern mit Exitus.

21. 10. 55. **Hund U_3.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	7 min
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses:	3 min 30 sec

Während der Kreislaufunterbrechung im EKG Verlängerung der QT-Strecke und ein negatives T. Nach Freigabe des venösen Zuflusses gehäufte Extrasystolen. Die rectale Temperaturkurve ist aus Abb. 7 ersichtlich. *22. 10. 55.* Tier reagiert

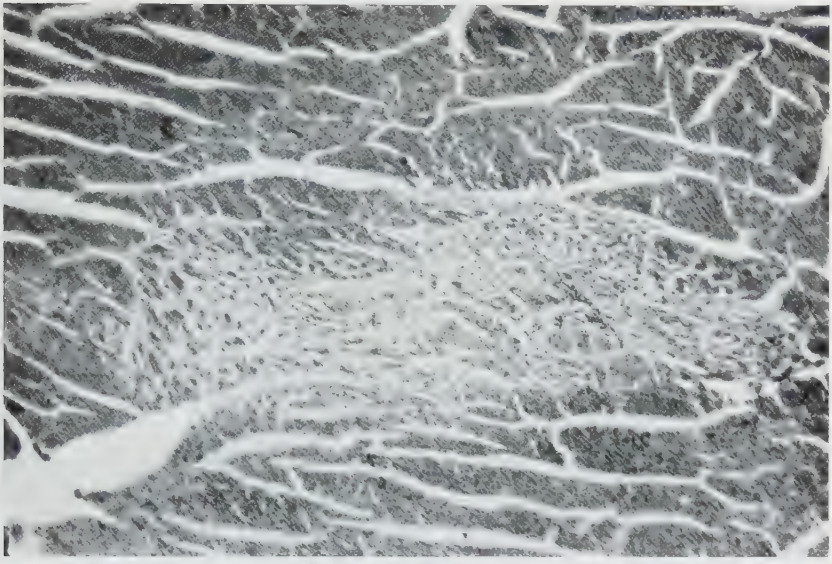

Abb. 6. Deutliche Schwielenbildung in der Muskulatur der linken Kammer bei Hund U_1 nach Kreislaufunterbrechung von 5 min

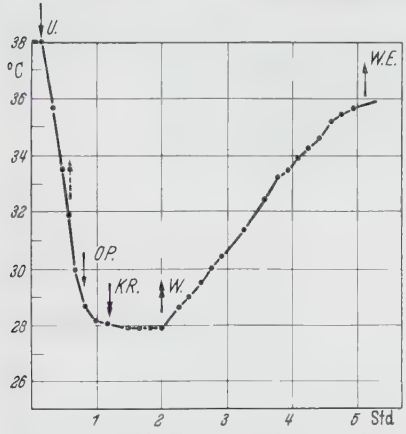

Abb. 7. Rectale Temperaturkurve während der Unterkühlung und Wiedererwärmung bei Hund U_3. Kreislaufunterbrechung 7 min

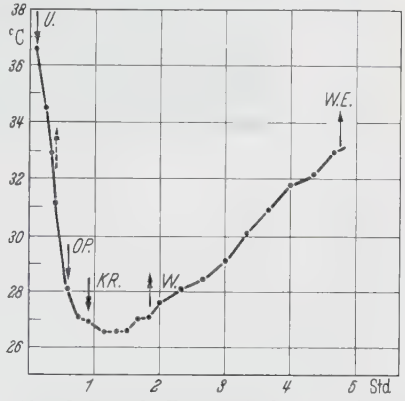

Abb. 8. Rectale Temperaturkurve während der Unterkühlung und Wiedererwärmung bei Hund U_4. Kreislaufunterbrechung 10 min

auf Anruf, hebt den Kopf, kein Anhalt für cerebrale Schädigung. *23. 10. 55.* Tier läuft, keine neurologischen Ausfälle beobachtet. *24. 2. 56.* 16 Wochen später EKG-Kontrolle: Unregelmäßiger Sinusrhythmus, P auffallend flach, T spitz negativ, apikale Aufsplitterung des QRS-Komplexes in Abl. II. Verdacht auf nicht mehr frische Myokardschädigung. Nach langfristiger Überlebenszeit von 8 Monaten

Sektion. Die histologische Untersuchung des Herzens ergibt degenerative Veränderungen im Reizleitungssystem sowie vereinzelte Schwielenbildungen in der Kammermuskulatur. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 7 min wird langfristig überlebt. Die EKG-Kontrolle nach 16 Wochen ergibt Zeichen einer Myokardschädigung. Nach 8 Monaten histologisch am Herzen *degenerative Verände-*

Abb. 9. Degenerative Veränderungen im Reizleitungssystem mit Vacuolenbildung bei Hund U_4 $3^1/_2$ Monate nach einer Kreislaufunterbrechung von 10 min

rungen im Reizleitungssystem und Schwielenbildungen in der Kammermuskulatur nachweisbar.

4. 11. 55. **Hund U_4.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 10 min
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 2 min

Während der Kreislaufunterbrechung nach 3 min erhebliche Frequenzminderung auf 30 min. Im EKG deutliche QT-Verlängerung und Auftreten vereinzelter Extrasystolen. Nach 6 min wieder Ausgangsfrequenz. T vorübergehend auffallend hoch. Rectale Temperaturkurve s. Abb 8. *5. 11. 55.* Tier hat den Eingriff ohne nachweisbare Schädigung überstanden, steht auf, schluckt Wasser. *6. 11. 55* Tier läuft herum, weiterer postoperativer Verlauf störungsfrei, keine neurologischen Ausfälle. *24. 2. 56.* $3^1/_2$ Monate später EKG-Kontrolle: Unregelmäßiger Sinusrhythmus bei angedeuteter Aufsplitterung von QRS und negativem T in Abl. II. Verdacht auf Myokardschädigung. $7^1/_3$ Monate später Sektion. Histologisch sind

am Herzen degenerative Veränderungen im Reizleitungssystem mit Vacuolenbildung und Schwielenbildungen mit Kalkeinlagerungen in der rechten und linken Kammermuskulatur nachweisbar (s. Abb. 9 und 10). *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 10 min wird langfristig überlebt. EKG-Kontrolle nach $3^1/_2$ Monaten zeigt Veränderungen im Sinne einer Myokardschädigung. Neben *degenerativen Veränderungen im Reizleitungssystem finden sich Schwielenbildungen in der linken und rechten Kammermuskulatur.*

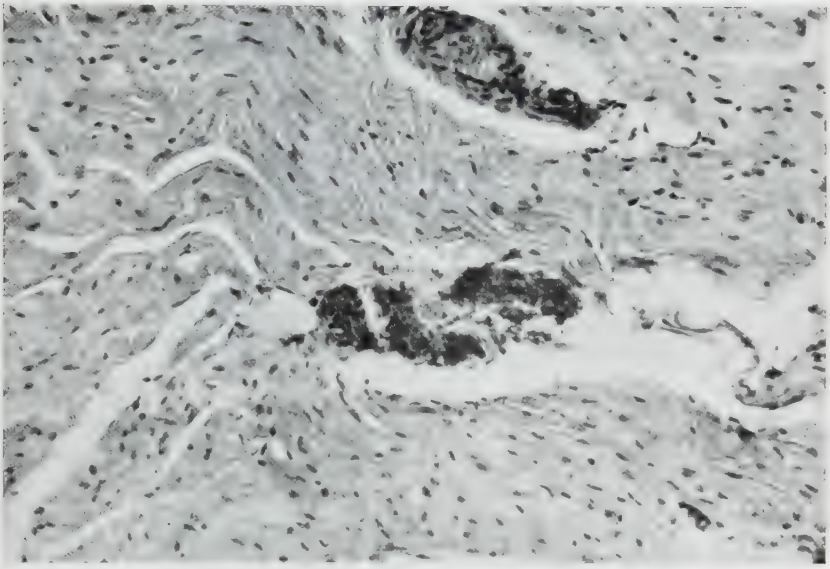

Abb. 10. Schwielenbildung mit scholligen Kalkeinlagerungen in der Muskulatur der rechten Kammer bei Hund U_4

11. 11. 55. **Hund U_5.** In Intubationsnarkose (0.1 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 12 min 30 sec
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 2 min 30 sec

Während der Kreislaufunterbrechung vorübergehendes Absinken der Frequenz, Abflachung des Kammerkomplexes und Auftreten von Extrasystolen. Der myokardiale Potentialverlust, der am Menschen bei Myokarddegeneration, bei Myokardose und Amyloidose bekannt ist, muß hier auf die *temporäre Ischämie* bezogen werden. Mit zunehmender Kreislaufunterbrechung wird die Myokardschädigung immer ausgeprägter, und eine schwere Innenschichtschädigung ist als sicher anzunehmen. Nach Wiedererwärmung auf 33,1° C steigt die Frequenz auf 190/min, es treten Extrasystolen auf, ST ist gesenkt, T diphasisch. Die Veränderungen im EKG während der Kreislaufunterbrechung und der Wiedererwärmung sind aus Raummangel nur zum Teil in Abb. 11—13 wiedergegeben. *12. 11. 55.* Tier reagiert auf Anruf und bewegt sich, Wasser und Milch werden geschluckt. *13. 11. 55.* Tier läuft herum, keine neurologischen Ausfälle. *18. 11. 55.* Im EKG regelmäßiger Sinusrhythmus, T in Abl. II und III spitz negativ. Nach $5^1/_2$ Monaten im EKG regelmäßiger Sinusrhythmus, P ist in Abl. II und III deutlich, T in beiden Abl. spitz negativ. Verdacht auf zurückliegenden Infarkt. *22. 5. 56.* Nach $6^1/_2$ Monaten

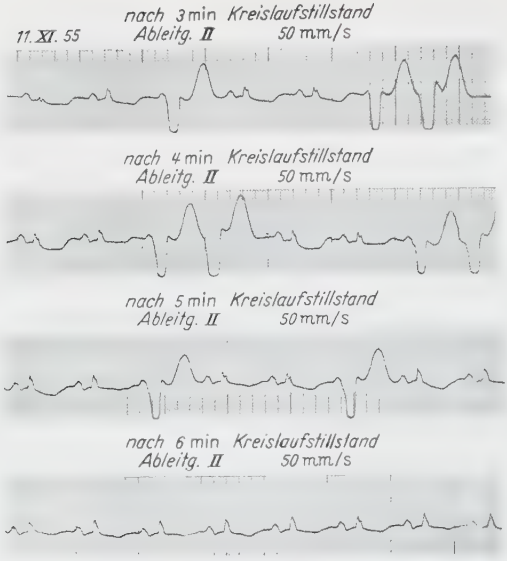

Abb. 11

Abb. 11—13. Hund U_5. Kreislaufunterbrechung von 12 min 30 sec. EKG während der Kreislaufunterbrechung und nach Wiedererwärmung. Erklärung s. Text

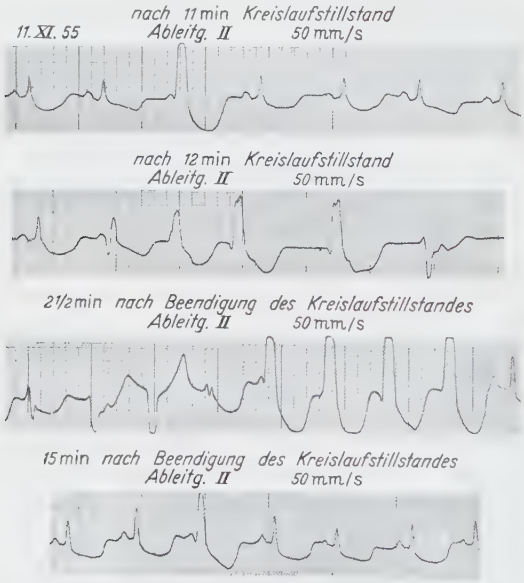

Abb. 12

Sektion. Histologische Untersuchung des Herzens ergibt Schwielenbildungen mit Verkalkungen in der linken und rechten Kammermuskulatur. *Epikrise:* Eine

Kreislaufunterbrechung von $12^1/_2$ min wird langfristig überlebt. Histologisch finden sich *verkalkte Schwielen in der Kammermuskulatur.*

25. 11. 55. **Hund U_6.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 15 min 15 sec

Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 2 min 45 sec

Während der Kreislaufunterbrechung im EKG nach 2 min apikale Aufsplitterung von QRS. Nach 3 min T negativ, nach 6 min negativ und muldenförmig. Nach

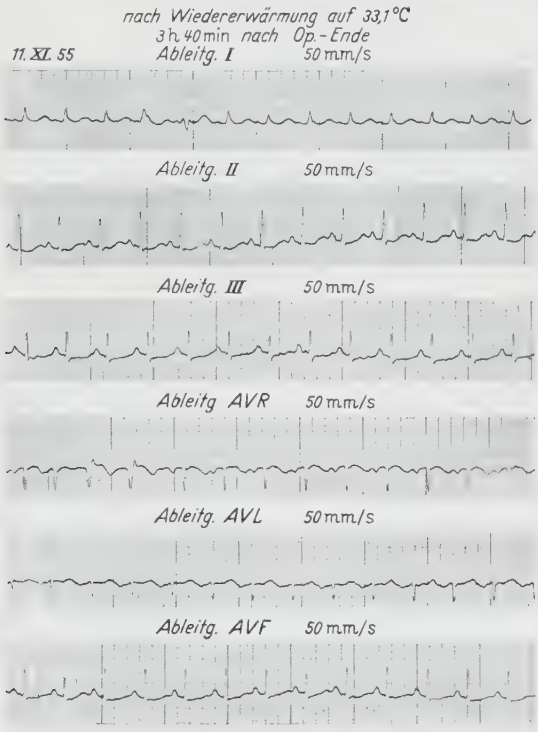

Abb. 13

7 min zunehmende Aufsplitterung von QRS, Verstärkung der ST-Senkung bei muldenförmigem, negativem T. Nach Freigabe des venösen Zuflusses setzt Kammerflimmern ein. *Epikrise:* Nach einer Kreislaufunterbrechung von $15^1/_4$ min im EKG zunehmende schwerste Veränderungen. Nach Freigabe des venösen Zuflusses kommt es zum Kammerflimmern mit Exitus.

20. 12. 55. **Hund U_8.** In Intubationsnarkose (0,15 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung wie bisher.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 7 min 30 sec

Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 3 min 30 sec

Während der Kreislaufunterbrechung im EKG ST-Senkung. Nach Wiedererwärmung auf 30,0° C apikale Aufsplitterung von QRS, ein stark negatives Q und ein spitz negatives T. Die Veränderungen sind bei Wiedererwärmung auf 33.4° C nicht mehr nachweisbar, nicht ganz regelmäßiger Sinusrhythmus, T ist jedoch nicht mehr negativ. *21. 12. 55.* Tier steht auf, keine neurologischen Ausfälle. *25. 6. 56.* Nach

6 Monaten Sektion. Die histologische Untersuchung des Herzens ergibt in der linken und rechten Kammermuskulatur keine Schwielenbildungen. Die Herzmuskelfasern färben sich gut an, die Querstreifung ist überall gut erhalten. Auch an den Nieren kein pathologischer Befund nachweisbar. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von $7^1/_2$ min wird langfristig überlebt. Nach 6 Monaten sind in der linken und rechten Kammermuskulatur keine Schwielenbildungen nachzuweisen.

13. 1. 56. **Hund U_9.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 10 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 16 min
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 6 min 20 sec

Während der Kreislaufunterbrechung im EKG deutliche ST-Senkung und ein flach negatives T. Bei Wiedererwärmung auf 34° C ist die ST-Senkung nicht mehr vorhanden, T ist positiv geworden, jedoch doppelgipflig. *14. 1. 56.* Tier reagiert auf Anruf, ist aber benommen. *15. 1. 56.* Tier macht unkoordinierte Abwehrbewegungen, reagiert nicht auf Anruf. $4^1/_2$ Tage post op. kommt es zum Exitus im cerebralen Koma. *Sektion:* Deutliches Hirnödem. Makroskopisch sind keine Blutungsherde nachweisbar. Herz schlaff und dilatiert. *Epikrise:* Nach Kreislaufunterbrechung von 16 min kommt es $4^1/_2$ Tage später zum Exitus im cerebralen Koma.

20. 1. 56. **Hund U_{10}.** In Intubationsnarkose (0,1 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 18 min
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min 20 sec

Während der Kreislaufunterbrechung im EKG bei vorübergehender extremer Frequenzminderung auf 35/min Abflachung der T-Zacken; QRS aufgesplittert nach Wiedererwärmung auf 30,4° C, Frequenz 135/min. *21. 1. 56.* Tier hebt den Kopf, versucht sich aufzurichten, ist nicht benommen. *22. 1. 56.* Tier läuft herum, schluckt Wasser und Milch; keine gröberen neurologischen Ausfälle beobachtet. *23. 1. 56.* Tier ist munter, läuft herum. *24. 1. 56.* Tier am Nachmittag matt, legt sich. Es bestehen jedoch keine Anzeichen für eine cerebrale Störung. Keine unkoordinierten Abwehrbewegungen, keine Streckkrämpfe. *25. 1. 56.* Exitus. Sektion ergibt eitrige Sekretion im Bereich der Thorakotomie mit Aufgehen der intercostalen Nähte. Ausgedehntes Pleuraempyem. Gehirn makroskopisch o. B. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 18 min wird zunächst ohne Zeichen einer cerebralen Schädigung überlebt. Infolge Wundinfektion Exitus an einem beiderseitigen schweren Pleuraempyem

3. 2. 56. **Hund U_{11}.** In Intubationsnarkose (0,1 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 20 min

Sofort nach Beginn der langsamen Freigabe des venösen Zuflusses aus der V. cava sup. kommt es nach 20 min 5 sec zum *asystolischen Herzstillstand.* Nach 20 min 10 sec wird die V. cava sup. vollständig geöffnet und mit Herzmassage begonnen. Intrakardiale Injektion von Adrenalin (1 cm^3 in 9 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung). Weiterhin Herzmassage. 11 min 30 sec *nach Beendigung* der Kreislaufunterbrechung und 11 min 25 sec nach *Beginn* des *Herzstillstandes* Auftreten einer Herzaktion. Nach 33 min 10 sec wird die V. cava inf. langsam geöffnet und nach 35 min 45 sec vollständig freigegeben. Nach dem Herzstillstand war die Temperatur auf 25,3° C abgesunken. Nach erfolgreicher Herzmassage und Einsetzen der Herzaktion Thoraxverschluß und Wiedererwärmung. Während der Unterkühlung auf 26,0° C im EKG zunehmende Sinusbradykardie von 84/min mit deutlicher QT-Verlängerung. Während der Kreislaufunterbrechung Absinken der Frequenz auf 35/min. Nach 16 min ist bei flachem, doppelgipfligem P die Überleitungszeit verlängert. Nach 19 min 50 sec Extrasystolen und kurz nach Freigabe

des venösen Zuflusses asystolischer Herzstillstand von $11^1/_2$ min. Nach erfolgreicher Herzmassage treten gehäufte Extrasystolen auf. Nach Wiedererwärmung auf 31,7° C

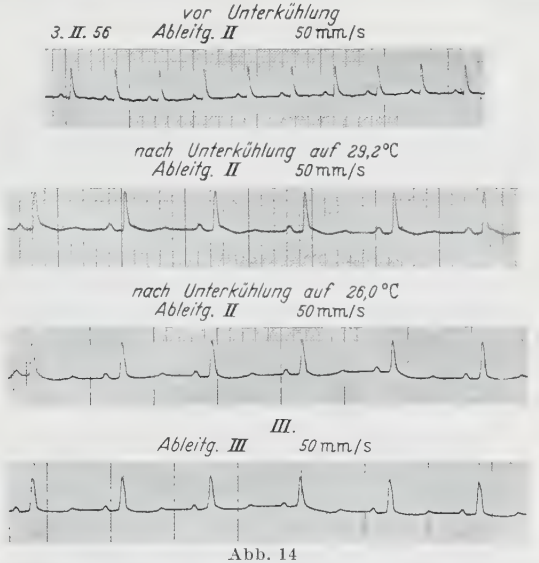

Abb. 14

Abb. 14—18. Hund U_{11}. Kreislaufunterbrechung von 20 min. EKG während der Unterkühlung, der Kreislaufunterbrechung und nach erfolgreicher Herzmassage bei einem asystolischen Herzstillstand von $11^1/_2$ min Dauer. EKG nach Wiedererwärmung s. Abb. 18. Erklärung der Befunde s. Text

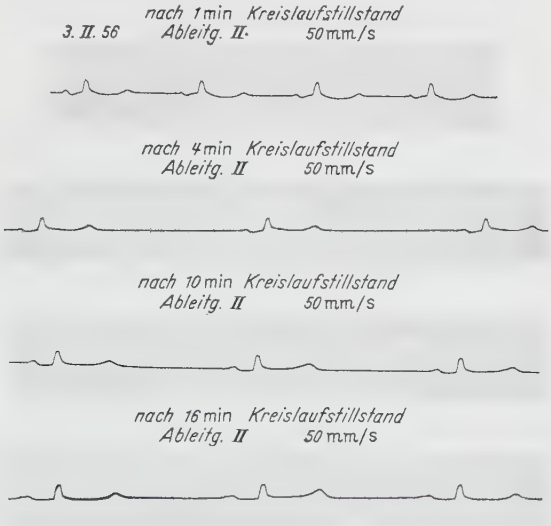

Abb. 15

ist bei einer Frequenz von 144/min wieder ein regelmäßiger Sinusrhythmus vorhanden. Die besonders interessanten EKG-Befunde sind aus den Abb. 14—18 ersichtlich.

4. 2. 56. Am nächsten Morgen ist das Tier immer noch bewußtlos und zeigt deutliche Zeichen einer schweren cerebralen Schädigung. Es treten Streckkrämpfe auf und im Laufe des Nachmittags Exitus bei einer *Hyperthermie* von 39,8° C. *Sektion:* Deutliches Hirnödem. *Epikrise:* Nach einer Kreislaufunterbrechung von 20 min

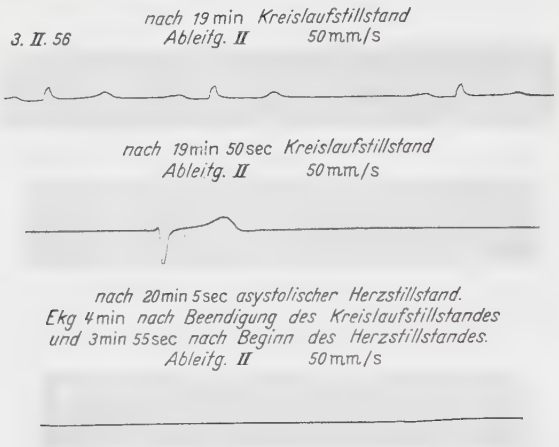

Abb. 16

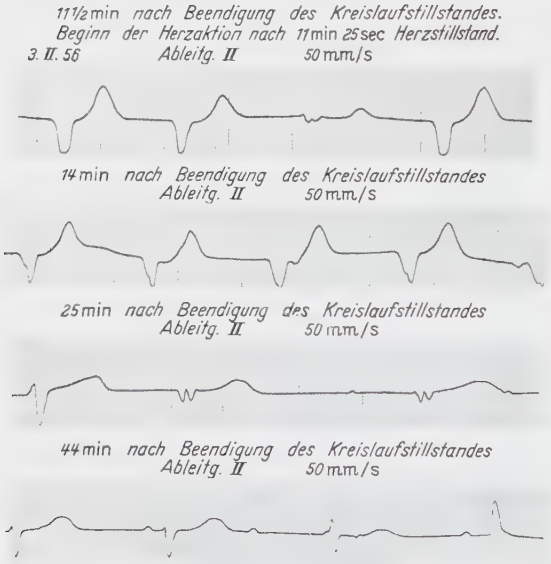

Abb. 17

kommt es wenige Sekunden nach der langsamen Freigabe des venösen Zuflusses zum *asystolischen* Herzstillstand. Unter Herzmassage und intrakardialer Adrenalininjektion tritt nach $11^1/_2$ min wieder eine Herzaktion auf. Nach Wiedererwärmung auf 31,7° C ist im EKG bei einer Frequenz von 144/min ein regelmäßiger Sinusrhythmus vorhanden. 24 Std später kommt es im cerebralen Koma zum Exitus.

17. 2. 56. **Hund U_{13}.** In Intubationsnarkose (0,2 g Pentothal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 20 min

Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min 15 sec

Während der Unterkühlung im EKG zunehmende Sinusbradykardie. Frequenz 85/min bei 26,0° C. Während der Kreislaufunterbrechung weitere Frequenzabnahme bis auf 48/min. Vereinzelte Extrasystolen, Zunahme der Überleitungszeit, Q-T-Verlängerung. Nach Freigabe des venösen Zuflusses weiterer Frequenzrückgang auf 22—28/min. P-Zacken nicht mehr vorhanden. Der QRS-Komplex zeigt groteske Deformierungen, nach 90 min endgültiger Herzstillstand. *Epikrise:* Während einer Kreislaufunterbrechung von 20 min treten zunehmende *Erregungs-*

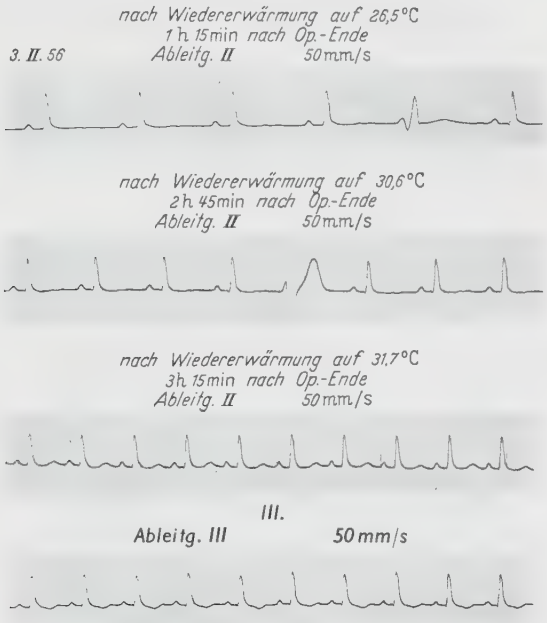

Abb. 18

bildungs- und Erregungsleitungsstörungen auf. Nach Lösen der Einfluß-Sperre ist infolge der stattgehabten ischämischen Hypoxie des Herzmuskels eine irreversible Schädigung vorhanden. Ein normaler Sinusrhythmus kommt nicht mehr in Gang. 90 min nach Beendigung der Kreislaufunterbrechung Exitus durch endgültigen Herzstillstand.

28. 2. 56. **Hund U_{14}.** In Intubationsnarkose (0,125 g Pentothal und 15 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung: 16 min

Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses: 5 min 10 sec

Bei Unterkühlung bis auf 28,2° C im EKG ein überhöhtes P als Ausdruck einer beginnenden auriculären Leitungsstörung. ST ist gesenkt und T negativ. Während der Kreislaufunterbrechung von 16 min kommt es zur auriculären Leitungsstörung bei biphasischem P und zur beginnenden monophasischen Deformierung mit einem myokardialen Potentialverlust des Kammerkomplexes. Im weiteren Verlauf supraventrikuläre und ventrikuläre Leitungsstörungen und Störungen des Erregungs-

rückganges. Nach Beendigung der Kreislaufunterbrechung ist der Befund im wesentlichen unverändert, es finden sich ventrikuläre Extrasystolen. 42 Std post

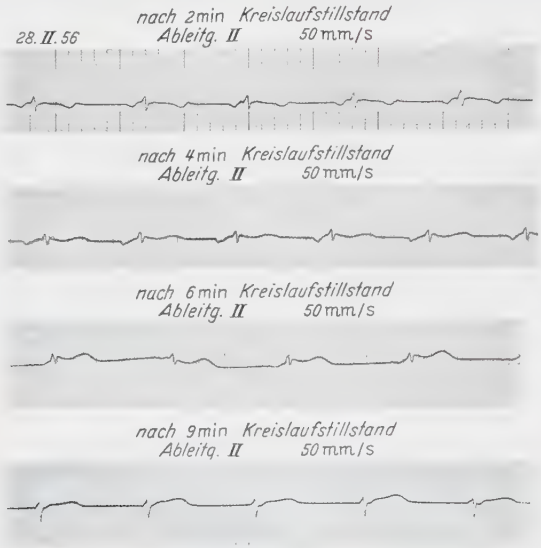

Abb. 19

Abb. 19—21. Hund U_{14}. Kreislaufunterbrechung 16 min. EKG während der Kreislaufunterbrechung, nach Wiedererwärmung, sowie 42 Std post. op. Erklärung s. Text

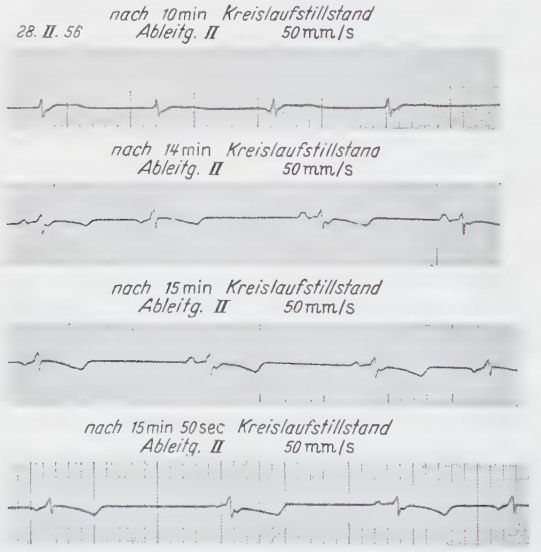

Abb. 20

op. ist bei einer Frequenz von 129/min eine Sinusarrhythmie vorhanden. ST ist in Abl. II und III gering gesenkt, T in Abl. II und III positiv. Die EKG-Befunde

während der Kreislaufunterbrechung, nach Wiedererwärmung und 42 Std post op. sind aus den Abb. 19—21 ersichtlich. *29. 2. 56.* Tier reagiert auf Anruf und hebt den Kopf. *1. 3. 56.* Tier steht auf, versucht zu laufen. Keine neurologischen Ausfallserscheinungen beobachtet. *12. 4. 56.* 44 Tage post op. im EKG bei einer Frequenz um 90/min. Sinusarrhythmie. P normal, QRS unauffällig, T in Abl. II und III nahezu isoelektrisch. *12. 4. 56.* 44 Tage post op. intravenöses Ausscheidungspyelogramm. Bereits 3 min post inj. Anfärbung normal großer Nierenschatten beiderseits. Die beiden Nierenhohlsysteme sind gut dargestellt und das Kontrastmittel im gesamten Harnleiterverlauf bis zur Blase nachweisbar. Die Blase selbst zeigt bereits schwächere Kontrastmittelanfärbung, so daß die Ausscheidung schon vor 3 min in Gang gekommen sein muß. Das nachfolgende Bild 12 min post inj.

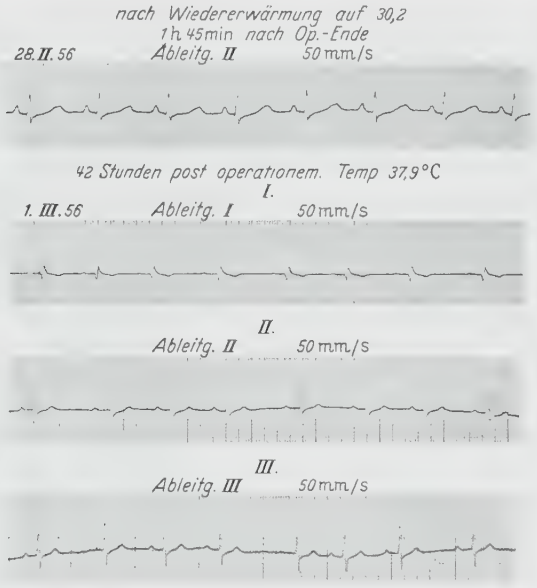

Abb. 21

zeigt im Vergleich zur Aufnahme nach 3 min lediglich eine schärfere Konturierung der Nierenhohlsysteme und die Hauptmenge des abgeflossenen Kontrastmittels im Blasenschatten. *Zusammenfassung:* Normales intravenöses Ausscheidungspyelogramm ohne Anhalt für funktionellen Nierenschaden. Kein Anhalt für Harnrückstauung. *22. 5. 56. Sektion:* Reizlos verheilte Thorakotomie. Lungen, Herz, Nieren und Gehirn makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung der linken und rechten Kammer ergibt keine Schwielenbildung. Die Herzmuskelfasern sind gut angefärbt, die Querstreifung ist erhalten. Auch an den Nieren ist ein gröberer pathologischer Befund nicht nachweisbar. Keine Schwielenbildung im Bereich der Mark-Rindengrenze. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 16 min wurde ohne nachweisbare Schädigung langfristig überlebt. Am Herzen war histologisch in der rechten und linken Kammermuskulatur keine Schwielenbildung nachzuweisen

23. 3. 56. **Hund U_{15}.** In Intubationsnarkose (0.1 g Penthotal und 20 mg Succinyl) Unterkühlung im Eiswasserbad.

Vollständige Kreislaufunterbrechung:	18 min
Zeitspanne bis zur Freigabe des venösen Zuflusses:	5 min

Im EKG bereits vor Unterkühlung eine Sinusarrhythmie mit Frequenz um 115/min. Während der Kreislaufunterbrechung Frequenzrückgang bis auf 50/min, auriculäre Leitungsstörung und monophasische Deformierung des Kammerkomplexes als Ausdruck einer schweren ventrikulären Durchblutungsstörung. Nach Beendigung der Kreislaufunterbrechung ist im EKG der Befund im wesentlichen unverändert. Es zeigt sich jedoch ein Übergang zu vermehrter Reizbildung im Sinusknoten. Bei der nachfolgenden Wiedererwärmung ist die nochmalige Verschlechterung des Kammerkomplexes wohl durch einen Anstieg der Stoffwechselprozesse zu erklären. Auf die Wiedergabe der EKG-Befunde muß aus Raummangel verzichtet werden. *24. 3. 56.* Tier steht auf und versucht zu laufen, keine neurologischen Ausfallserscheinungen. Weiterer postoperativer Verlauf störungsfrei. *31. 3. 56.* Tier

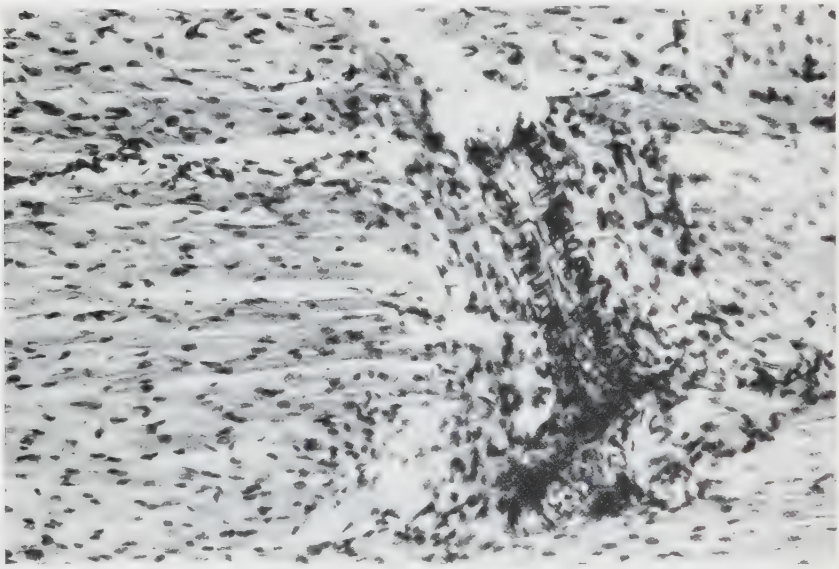

Abb. 22. Hund U_{15}. Rundzellinfiltrate mit beginnender Schwielenbildung in der Muskulatur der linken Kammer $11^1/_2$ Wochen nach einer Kreislaufunterbrechung von 18 min

weiterhin unauffällig. Im EKG unregelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz um 120/min. P in Abl. II und III spitz positiv, T in II und III spitz negativ. *12. 4. 56.* Im EKG deutliche Sinusarrhythmie mit Frequenz um 90/min. T in Abl. II und III spitz negativ. Intravenöses Ausscheidungspyelogramm: 3 min post inj. bereits Anfärbung normal großer Nierenschatten. Auch die Nierenhohlsysteme kommen gut zur Darstellung und sind nicht gestaut. Das Kontrastmittel ist beiderseits im Harnleiterverlauf bis zur Blase nachweisbar. Blase selbst zeigt schwächere Kontrastmittelanfärbung als Zeichen einer bereits vor der 3-min-Grenze in Gang gekommenen Ausscheidung. Nach 12 min sind beide Nierenhohlsysteme stärker konturiert, und die Hauptmenge des abgeflossenen Kontrastmittels findet sich in der Blase. *Zusammenfassung:* Normales Ausscheidungspyelogramm ohne Anhalt für einen gröberen funktionellen Nierenschaden. Kein Anhalt für Harnrückstauung. *26. 4. 56.* EKG-Kontrolle 5 Wochen post op. ergibt bei einer Sinusarrhythmie mit Frequenz um 90 T in Abl. II und III spitz negativ. Verdacht auf zurückliegenden Hinterwandinfarkt. *13. 6. 56.* $11^1/_2$ Wochen nach Operation

Sektion: Lunge im Bereich der Thorakotomie adhärent. Die histologische Untersuchung des Herzens ergibt deutliche Rundzellinfiltrate in der Muskulatur der linken Kammer (Abb. 22). An den Nieren sind gröbere pathologische Veränderungen im histologischen Bild nicht nachweisbar. Keine Schwielenbildungen im Bereich der Mark-Rinden-Grenze. *Epikrise:* Eine Kreislaufunterbrechung von 18 min wurde langfristig überlebt. EKG-Kontrolle 8 Tage, 20 Tage und 5 Wochen nach dem Eingriff ergab den Verdacht auf eine zurückliegende Myokardschädigung. Im histologischen Bild waren deutliche Rundzellinfiltrate im Bereich der linken Kammermuskulatur nachweisbar.

E. Diskussion der Ergebnisse

I. Ergebnisse der Kreislaufunterbrechung mit Kardiotomie in potenzierter Narkose

In potenzierter Narkose wurde bei 19 Hunden insgesamt 23mal eine Kreislaufunterbrechung von $2^1/_4$—30 min Dauer durch Einflußsperre am Herzen vorgenommen. 10 Tiere überlebten eine Zirkulationsunterbrechung bis zu 5 min für längere Zeit, wobei an 9 Hunden als zusätzliche Belastung Kardiotomien ausgeführt wurden. Ein Hund (Z) kam 6 Wochen nach der Operation an den Folgen des gesetzten großen Vorhofseptum-Defektes ad exitum.

Durch diese Ergebnisse glauben wir uns berechtigt, die Auffassung zu vertreten, daß die Toleranzgrenze für eine Kreislaufunterbrechung bei Anwendung der potenzierten Narkose sicher bis auf 5 min erhöht werden kann.

Diese günstigen Ergebnisse müssen auf die Vorgabe der lytischen Kombination Atosil-Megaphen-Dolantin zurückgeführt werden, da Swan und Zeavin noch 1954 feststellten, daß bei normaler Körpertemperatur eine Kreislaufunterbrechung mit Kardiotomie beim Hund nur 1—$1^1/_2$ min ohne Risiko vertragen wird. Nach den experimentellen Untersuchungen von Irmer können durch die lytischen Medikamente adrenergische Reaktionen nach Einwirkung einer Aggression weitgehend unterdrückt werden, wobei die Narkosewirkung deutlich verstärkt ist.

Wegen der Gefahr der Überdehnung des rechten Vorhofs sollte die Freigabe des venösen Zuflusses zum Herzen allmählich erfolgen. Der Zufluß aus der V. azygos allein erfüllt zwar diese Bedingung, doch muß die langsame Freigabe der V. cava sup. unnötig verzögert werden, so daß die Gefahr der hypoxämischen Schädigung des Gehirns ansteigt. Es ist daher zweckmäßig — wir haben es bei der größeren Zahl unserer Versuche absichtlich nicht getan —, die V. azygos vor der Kreislaufunterbrechung zu ligieren, um die Freigabe des venösen Zuflusses gleich mit dem langsamen Öffnen der V. cava sup. beginnen zu können.

Oberhalb einer Unterbrechungszeit von 5 min Dauer steigt trotz potenzierter Narkose die Mortalität stark an. Bei den eigenen Versuchen

überlebten nur 2 Tiere (Hund Q und R) eine vollständige Kreislaufunterbrechung von 7 bzw. 10 min Dauer für längere Zeit, wobei der venöse Zufluß aus der V. cava sup. allerdings erst nach $8^1/_2$ bzw. 11 min langsam freigegeben wurde.

Mit Beginn der 7—8-min-Grenze müssen wir jedoch mit irreversiblen Schädigungen des Gehirns infolge der Hypoxie rechnen. Bei längerer Unterbrechungszeit kann zwar noch ein *befristetes* Überleben von 36 Std bis zu 8 Tagen erreicht werden, doch kommt diesen Versuchen für eine *praktische* Anwendung keine Bedeutung zu, da oberhalb der 10-min-Grenze eine cerebrale Schädigung mit Sicherheit eintritt, die unter dem Bild des cerebralen Komas zum Exitus führt.

Auch von seiten des Herzens sind bei Abklemmungszeiten von 7 min Dauer und darüber hinaus bedrohliche Komplikationen zu erwarten. Durch die temporäre Hypoxie des Herzmuskels während der Kreislaufunterbrechung tritt besonders beim alten Tier nach vollständiger Freigabe des venösen Zuflusses Kammerflimmern auf (Hund A_1 und A_2). Bei einem Tier (Hund H) war nach einer Zirkulationsunterbrechung von insgesamt 30 min noch eine Herzaktion vorhanden. Nach Freigabe des venösen Zuflusses kam es jedoch $4^1/_2$ min später zum tödlichen Kammerflimmern.

Die durch eine Kreislaufunterbrechung hervorgerufene Hypoxie bzw. Anoxie des Herzmuskels führt im EKG erst zu einer ST-Senkung, dann zu Störungen der Erregungsbildung im Sinusknoten, wobei die Reizbildung von tieferen Zentren übernommen wird.

Diese Erscheinungen sind als Lähmung der primären Automatie und als Hervortreten tieferer Automatiezentren bekannt. Als Zeichen einer vorübergehenden Reizung der primären Automatie springt die Reizbildung wieder nach oben unter Zunahme der Frequenz und deutlicher Arrhythmie. Im weiteren Verlauf erlischt die Reizbildung in den Vorhöfen, wahrscheinlich infolge Lähmung der primären Zentren, und es treten tiefere Automatiezentren in Aktion. Die Kammerkomplexe weisen eine starke Deformierung auf, wobei monophasische Stauchungsformen auftreten können. Unter Abnahme der Frequenz mit einem agonalen hohen T erfolgt schließlich der Übergang zum Kammerflattern, das zum Kammerwühlen führt und noch 37 min nach Beginn der Zirkulationsunterbrechung im EKG nachweisbar ist (vgl. hierzu die EKG-Bilder bei Hund O, Abb. 1—4).

Diese EKG-Veränderungen am sterbenden Herzen sind auch am Menschen seit längerer Zeit bereits bekannt (Franke, Holzmann, Kahn und Goldstein, Schellong, Turner u. a.).

Franke hat 1942 bei seinen elektrokardiographischen Untersuchungen am Menschen darauf hingewiesen, daß ein gegen Ende des agonalen EKG auftretendes Kammerflattern bzw. Kammerflimmern noch nicht den endgültigen Herzstillstand

bedeutet. Die relativ lange Sterbedauer ist von ihm als ein Kennzeichen des langsam absterbenden Herzens bezeichnet worden. Nach Holzmann handelt es sich dabei um die bereits erwähnten Lähmungs- und Reizungsvorgänge, die sich im spezifischen Muskelsystem abspielen und um Absterbevorgänge in der Arbeitsmuskulatur. Sowohl Lähmung und Reizung der *primären* Automatie als auch der tieferen Automatiezentren können einander ablösen oder miteinander gemischt sein, wobei noch eine Lähmung der Erregungs*leitung* in den Vorhöfen und Kammern hinzukommt.

Bedeutsam und von praktischer Wichtigkeit erscheint uns jedoch die Tatsache, daß bei einer Zirkulationsunterbrechung die temporäre Hypoxie des Herzmuskels bereits oberhalb der 5-min-Grenze zu hypoxämischen Blutungen in die Kammermuskulatur, zu fleckförmiger Verfettung und zu Nekrosen der Herzmuskelfasern mit einer später histologisch nachzuweisenden Schwielenbildung führt.

Die bei Hund R nach einer langfristig überlebten Kreislaufunterbrechung von 10 min Dauer histologisch nachgewiesenen Schwielenbildungen der Niere an der Mark-Rindengrenze müssen wohl gleichfalls auf stattgehabte hypoxämische Schädigungen zurückgeführt werden.

Auffallend war, daß im intravenösen Ausscheidungspyelogramm 6 Monate nach der erfolgten Kreislaufunterbrechung kein Anhalt für eine wesentliche Störung gefunden wurde. Es kann daraus geschlossen werden, daß die kleinen Schwielenbildungen an der Mark-Rindengrenze ohne stärkeren Einfluß auf die funktionelle Leistung der Niere bleiben. Wiederholte Rest-N-Kontrollen haben während der Beobachtungszeit stets normale Werte ergeben.

Fassen wir unsere Ergebnisse der Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose kurz zusammen, so ergibt sich, daß eine Zirkulationsunterbrechung mit Kardiotomie vom Hund bis zu 5 min Dauer ohne Risiko toleriert wird.

Oberhalb dieser Sicherheitsgrenze besteht jedoch zunehmend die Gefahr der irreversiblen cerebralen Schädigung und eine länger andauernde Kreislaufunterbrechung führt nur zu einem *befristeten* Überleben, das oberhalb einer Unterbrechungszeit von 10 min mit absoluter Sicherheit zu erwarten ist.

Makroskopisch fand sich bei den Tieren, die infolge cerebraler Schädigung ad exitum kamen, ein deutliches Hirnödem, das auch histologisch nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus bestanden perivasale Blutungen im venösen Stromgebiet als Ausdruck der hypoxämischen Schädigung.

II. Ergebnisse der Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose und kontrollierter Hypothermie

Eine Zirkulationsunterbrechung in potenzierter Narkose und kontrollierter Hypothermie wurde an insgesamt 12 Hunden vorgenommen, wobei die Unterbrechungszeit 5—20 min betrug. Bei einem Tier

(Hund U_2) kam es nach der Unterkühlung und der anschließenden Thorakotomie mit Freipräparieren der großen Gafäße zum Kammerflimmern mit tödlichem Ausgang. Wir glauben in diesem Fall das Kammerflimmern auf die sehr rasche Unterkühlung innerhalb von 17 min zurückführen zu können, da bei allen übrigen Tieren, bei denen die Unterkühlungszeit im Eiswasserbad 25—43 min betrug, nie ein Kammerflimmern aufgetreten ist. Die optimale Unterkühlungsgrenze von 32,0 bis 31,0° C im Eiswasserbad sollte daher erst in einem Zeitraum von 30—45 min erreicht werden, um eine primäre Gefährdung durch eine zu rasch erfolgende Unterkühlung möglichst auszuschalten. Das läßt sich durch Zugabe von weniger Eis ohne Schwierigkeiten erreichen.

Swan und Mitarbeiter sowie Just treten ebenfalls für eine schnelle Abkühlung ein und Just betont, daß die rasche Überwindung der ersten Unterkühlungsphase von großer Bedeutung ist. Swan und Mitarbeiter geben die Unterkühlungszeit im Eiswasserbad beim Menschen mit durchschnittlich 45 min an.

Bei unseren Versuchen konnte in potenzierter Narkose und Hypothermie die Toleranzgrenze für eine gefahrlose Kreislaufunterbrechung ganz beträchtlich erhöht werden. Alle Tiere (Hund U_1, U_3, U_4, U_5 und U_8), bei denen eine Zirkulationsunterbrechung von 5—$12^1/_2$ min Dauer vorgenommen wurde, hatten eine langfristige Überlebenszeit und zeigten keine cerebralen Ausfallserscheinungen. Gegenüber gesunden Tieren wurde ein abwegiges Verhalten während der Beobachtungszeit nicht festgestellt.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme, die Zindler noch jüngst vertreten hat. Auf Grund des verminderten Sauerstoffverbrauchs, der in Hypothermie von 28—25° C nur $^1/_3$—$^1/_4$ des Wertes bei Normaltemperatur beträgt, kann nach Zindler die Kreislaufunterbrechung ohne die Gefahr der bleibenden Hirnschädigung theoretisch bis zu 12 min ausgedehnt werden.

Bei einer weiteren Verlängerung der Unterbrechungszeit bietet auch die Hypothermie keinen Schutz vor der gefährdenden Hypoxie des Gehirns. Zwar haben 2 Tiere (Hund U_{14} und U_{15}) eine Kreislaufunterbrechung von 16 und 18 min ohne cerebrale Ausfallserscheinungen langfristig überlebt, bei Hund U_9 traten jedoch bei einer Unterbrechungszeit von 16 min irreversible Schädigungen des Gehirns auf, die nach $4^1/_2$ Tagen zum Exitus führten. Die günstigen Ergebnisse bei den Tieren U_{14} und U_{15} ändern nichts daran, daß bei einer Kreislaufunterbrechung von 16 min die Gefahrengrenze bereits überschritten ist.

Nach unseren Ergebnissen ist in potenzierter Narkose und Hypothermie die Kreislaufunterbrechung bis zu $12^1/_2$ min gefahrlos möglich. Wird diese Zeitgrenze überschritten, so steigt die Mortalität an, wobei auch in Hypothermie die cerebrale Schädigung durchaus im Vordergrund steht. Längere Unterbrechunszeiten bis zu 18 min können zwar in

einzelnen Fällen noch toleriert werden, die Gefährdung steigt aber oberhalb der $12^1/_2$ min-Grenze erheblich an. Ein Kammerflimmern innerhalb dieser angegebenen Sicherheitsgrenze und auch darüber hinaus haben wir nicht beobachten können, und es ist durchaus naheliegend, daß die Potenzierung in dieser Hinsicht günstig wirkt. Eine sichere Aussage darüber kann allerdings bei der relativ kleinen Zahl der Versuchstiere nicht gemacht werden.

Im hypothermen Zustand liegt die Toleranzgrenze für eine Hypoxie durch Kreislaufunterbrechung wesentlich höher als bei normaler Körpertemperatur, vor allem in bezug auf eine Schädigung des Gehirns.

Nach einer jüngst erschienenen Veröffentlichung von Rosomoff darf als gesichert gelten, daß es während der Hypothermie zu einer verminderten Hirndurchblutung mit einer korrespondierenden Abnahme des Sauerstoffverbrauchs kommt. Gleichzeitig tritt eine Verminderung des Hirnvolumens und ein Absinken des intrakranialen Druckes ein. Im EEG zeigen die elektrischen Wellen eine vom Grade der Unterkühlung abhängige stetige Abnahme der Amplitude und Frequenz. Eine spontanelektrische Aktivität der Hirnrinde hört bei einem Temperaturbereich von 17—21° C auf. Die Reduktion der Stoffwechselvorgänge im Gehirn ist also von wesentlicher Bedeutung und erlaubt eine längere Kreislaufunterbrechung als bei normaler Körpertemperatur. Nach unseren Ergebnissen muß bei normaler Körpertemperatur schon oberhalb der 7-min-Grenze mit einer irreversiblen Hirnschädigung durch die Hypoxie gerechnet werden.

Die durch Kreislaufunterbrechung hervorgerufene Hypoxie des Herzmuskels wird in Hypothermie ohne Zweifel über einen längeren Zeitraum toleriert, und es ist bemerkenswert, daß bei unseren Versuchen eine Zirkulationsunterbrechung von 20 min Dauer mit einem nachfolgenden asystolischen Herzstillstand von über 11 min nicht primär zu einem endgültigen Herzversagen geführt hat. Unter Herzmassage und intrakardialer Adrenalininjektion kam nach der raschen Wiedererwärmung ein Sinusrhythmus in Gang, der ein befristetes Überleben ermöglichte. Das Tier kam dann nach 24 Std im cerebralen Coma ad exitum.

Über die Dauer der Kreislaufunterbrechung und die erzielten Ergebnisse bei den einzelnen Tieren orientiert in einer Übersicht die Tabelle 5. Während der Unterkühlung der Tiere kommt es im EKG zu einer Sinusbradykardie und immer zu einer ST-Senkung, die sehr ausgeprägt sein kann. Die Erhöhung von P muß als Zeichen einer auriculären Störung betrachtet werden.

Bei fortschreitender Kreislaufunterbrechung zeigen sich im EKG zunehmende schwere Veränderungen mit Senkung von ST und T, myokardialem Potentialverlust und auriculären Leitungsstörungen. Gelegentlich treten gehäufte ventrikuläre Extrasystolen auf, die als Ausdruck

Tabelle 5. *Übersicht über die Dauer der Kreislaufunterbrechung*

Hund	Dauer der vollständigen Kreislaufunterbrechung min	Ergebnisse
U_1	5	Langfristiges Überleben, Sektion $8^3/_4$ Monate später.
U_3	7	Langfristiges Überleben, Sektion 8 Monate später.
U_4	10	Langfristiges Überleben, Sektion $7^1/_3$ Monate später.
U_5	$12^1/_2$	Langfristiges Überleben, Sektion $6^1/_2$ Monate später.
U_6	$15^1/_4$	Kammerflimmern und Exitus nach Freigabe des venösen Zuflusses.
U_8	$7^1/_2$	Langfristiges Überleben, Sektion 6 Monate später.
U_9	16	Befristete Überlebenszeit von $4^1/_2$ Tagen, Exitus infolge cerebraler Schädigung.
U_{10}	18	Befristetes Überleben bis zum 5. Tag post op., keine Zeichen einer cerebralen Schädigung, Exitus infolge Pleuraempyems.
U_{11}	20	Kurzfristiges Überleben trotz eines zusätzlichen Herzstillstandes von $11^1/_2$ min Dauer, Exitus infolge cerebraler Schädigung.
U_{13}	20	Exitus 90 min nach Freigabe des venösen Zuflusses zum Herzen durch Herzstillstand.
U_{14}	16	Langfristiges Überleben, Sektion 3 Monate später.
U_{15}	18	Langfristiges Überleben ohne cerebrale Ausfallserscheinungen, Sektion $11^1/_2$ Wochen später.

der Einschaltung tieferer Automatiezentren zu werten sind. Nach Freigabe des venösen Zuflusses sind die beobachteten Veränderungen im allgemeinen reversibel, bis auf eine leichte Störung der Erregungsrückbildung und einer gelegentlichen Zunahme der Frequenz. Nach der Wiedererwärmung zeigte sich bei fast allen Tieren eine Frequenzzunahme, eine weitere ST-Senkung und T-Negativität, Veränderungen, die als hypoxämische Schädigung aufgefaßt werden müssen.

Von Bedeutung sind die histologischen Befunde am Herzen, die $11^1/_2$ Wochen bis $8^3/_4$ Monate nach der erfolgten Kreislaufunterbrechung erhoben wurden. Bereits nach einer 5 min währenden Unterbrechung der Zirkulation kommt es zu Herzmuskelnekrosen, die sich nach längerer Überlebenszeit als Rundzellinfiltrate, als Schwielenbildungen mit scholliger Verkalkung und degenerativen Veränderungen im Reizleitungssystem manifestieren.

Heberer vertritt die Ansicht, daß bei Kreislaufunterbrechung von 5—8 min Dauer in einem Temperaturbereich von 26—27° keine durch Hypoxie bedingten Schädigungen an dem besonders empfindlichen Gewebe von Herz, Nieren und ZNS zurückbleiben. Auf Grund unserer

histologischen Befunde können wir diese Auffassung nicht teilen. Auf die Untersuchungen von Sarajas, der fast die gleichen histologischen Bilder bei *allgemeiner Unterkühlung* fand, wurde bereits hingewiesen. Nach der Auffassung dieses Autors sind die Nekrosen auf eine gestörte Myokarddurchblutung zurückzuführen, und er hält es für möglich, daß es im hypothermen Zustand zur Hypoxie des Myokards kommt.

Auf jeden Fall sind die von Sarajas mitgeteilten histologischen Befunde außerordentlich beachtenswert und zeigen, daß der Einfluß der Hypothermie auf einzelne Organe unbedingt weiter geklärt werden muß. Auch Brancadoro, Mazzeo und Cuocolo fanden bei ihren tierexperimentellen Versuchen in Hypothermie irreversible Schäden der parenchymatösen Organe. Der Grad der Schädigung ist vom Temperaturbereich abhängig. Sämtliche Tiere, die bis auf 18° C unterkühlt wurden, starben. Die histologisch nachweisbare Schädigung an den großen parenchymatösen Organen des Bauchraumes war bei den Tieren mit einer Unterkühlung auf 18—24° C erheblich größer, als bei einer Unterkühlung auf 27—30° C. Die Verfasser geben als unterste Abkühlungsgrenze 27° C an, da sonst mit irreversiblen Schädigungen zu rechnen ist.

Nach einer Kreislaufunterbrechung von 10 min Dauer waren bei Hund U_4 kleine Schwielenbildungen in den Nieren an der Mark-Rindengrenze nachweisbar, wie sie auch bei nichtunterkühlten Tieren gefunden wurden. Diese kleinen Schwielenbildungen ließen jedoch im intravenösen Ausscheidungspyelogramm keine gröberen Störungen erkennen. Die länger überlebenden Hunde U_{14} und U_{15} mit einer Kreislaufunterbrechung von 16 und 18 min zeigten eine normale Ausscheidung des injizierten Kontrastmittels.

Zusammenfassung

Erst durch eine erfolgreiche Kreislaufunterbrechung sind intrakardiale Eingriffe unter Sicht des Auges möglich geworden. Dabei ist das Hauptproblem die durch eine Zirkulationsunterbrechung bedingte Hypoxie, die eine zeitliche Begrenzung unumgänglich notwendig macht.

Aufgabe und Zweck der tierexperimentellen Versuche war es, die Toleranzgrenze für eine Kreislaufunterbrechung in potenzierter Narkose und in kontrollierter Hypothermie unter Berücksichtigung der bereits bestehenden Erfahrungen zu bestimmen.

In *potenzierter Narkose* wird eine Kreislaufunterbrechung mit Kardiotomie bei normaler Körpertemperatur vom Hund bis zu 5 min Dauer ohne Risiko vertragen. *Alle* Tiere hatten eine längere Überlebenszeit und zeigten keine cerebralen Störungen. Bei normaler Körpertemperatur scheint das Herz gegenüber den mechanischen Reizen des operativen Eingriffs relativ unempfindlich zu sein, da ein Kammerflimmern in keinem Fall von uns beobachtet wurde.

Auch bei Anwendung der potenzierten Narkose steigt oberhalb einer Unterbrechungszeit von 5 min die Mortalität an, wobei die Schädigung des Gehirns durch Hypoxie durchaus im Vordergrund steht. Oberhalb der 10-min-Grenze ist nur mit einer befristeten Überlebenszeit zu rechnen, wobei der Exitus im cerebralen Koma eintritt.

Bei Anwendung der *kontrollierten Hypothermie* in potenzierter Narkose kann nach unseren Ergebnissen die Kreislaufunterbrechung ohne Risiko um das $2^1/_2$*fache* ausgedehnt werden. Obwohl bei unseren Versuchen eine Zirkulationsunterbrechung bis zu 18 min *langfristig* überlebt wurde, liegt die oberste Sicherheitsgrenze, bei deren Überschreiten schon mit irreversiblen cerebralen Schäden gerechnet werden muß, bei $12^1/_2$ min. Damit ist aber auch die Leistungsfähigkeit der allgemeinen Hypothermie für eine Kreislaufunterbrechung gekennzeichnet, demgegenüber die erhöhte Toleranzgrenze für eine Schädigung des Herzmuskels durch Hypoxie an praktischer Bedeutung verliert.

Es ist aber bemerkenswert und von praktischer Bedeutung, daß bereits bei einer Kreislaufunterbrechung von 5 min irreversible Schädigungen des Herzmuskels durch die Hypoxie auftreten können, die wir histologisch als Schwielenbildungen in der Kammermuskulatur und degenerative Veränderungen im Reizleitungssytem nachweisen konnten. Kleine Schwielenbildungen in der Niere an der Mark-Rindengrenze führten zu keiner Abweichung von der Norm im intravenösen Ausscheidungspyelogramm.

Innerhalb der angegebenen Zeitgrenze stellt die Kreislaufunterbrechung in allgemeiner Hypothermie auch heute noch die relativ gefahrloseste Methode dar. Die Einleitung der Unterkühlung in potenzierter Narkose erwies sich als günstig, wobei der optimale Temperaturbereich für eine Zirkulationsunterbrechung zwischen 28—30° liegt. Wird diese Temperatur-Grenze unterschritten, so steigt nach den Erfahrungen der meisten Autoren die Gefahr des Kammerflimmerns erheblich an. Die rasche Unterkühlung im Eiswasserbad und eine schnelle Wiedererwärmung in einem Wärmekasten mit Diathermie-Heizkissen und Infrarot-Strahler bis auf 33—34° hat sich bei den Tierexperimenten bewährt.

Das ungelöste Hauptproblem für eine länger andauernde Kreislaufunterbrechung in Hypothermie ist auch heute noch die irreversible Hirnschädigung durch Hypoxie. Eine befriedigende Lösung kann unseres Erachtens weder durch einen kaum mehr möglich scheinenden Ausbau der allgemeinen Unterkühlung noch der differenzierten Hypothermie erwartet werden. So wird sich die weitere Forschung mit der Entwicklung immer zuverlässigerer künstlicher Herz-Lungen-Apparate beschäftigen müssen, die allein eine längere Abschaltung des Herzens für intrakardiale Eingriffe unter Sicht des Auges ermöglichen können, ohne daß die drohende Gafahr der cerebralen Schädigung gegeben ist. Jedenfalls

weisen die zahlreichen Versuche auf eine Entwicklung in dieser Richtung hin.

Literatur

Albers, C., W. Brendel und W. Usinger: Kreislauf, respiratorischer Stoffwechsel und Atmung in Äthernarkose. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **226**, 278—300 (1955). — Andreasen, A. T., and F. Watson: Experimental cardiovascular surgery; „the azygos factor". Brit. J. Surg. **39**, 548—551 (1952). — Bailey, Ch. P., B. A. Cookson, D. F. Downing and W. B. Neptune: Cardiac surgery under hypothermia. J. Thorac. Surg. **27**, 73—95 (1954). — Bigelow, W. G., J. C. Callaghan and J. A. Hopps: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. Ann. Surg. **132**, 531 (1950). — Bigelow, W. G., W. K. Lindsay and W. F. Greenwood: Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann. Surg. **132**, 849 (1950). — Bigelow, W. G., W. K. Lindsay, R. C. Harrison, R. A. Gordon and W. F. Greenwood: Oxygen transport and utilisation in dogs at low body temperatures. Amer. J. Physiol. **160**, 125—137 (1950). — Bigelow, W. G., and J. E. McBirnie: Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery with monkeys and groundhogs. Ann. Surg. **137**, 361 (1953). — Bigelow, W. G., W. T. Mustard and J. G. Evans: Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. J. Thorac. Surg. **28**, 463—480 (1954). — Boerema, J., A. Wildschut, W. J. H. Schmidt and L. Broekhuysen: Experimental researches into hypothermia as an aid in the surgery of the heart. Arch. chir. neerl. **3**, 25 (1951). — Brancadoro, G., F. Mazzeo e R. Cuocolo: Quadri anatomo-patologici dei principali organi nell'ibernazione arteficiale. Studio istologico. Minerva chir. (Torino) **10**, 802—811 (1955). — Brendel, W., E. Koppermann u. R. Thauer: Der respiratorische Stoffwechsel in Narkose. Pflügers Arch. **259**, 177—206 (1954). — Bücherl, E.: Extracorporaler Kreislauf mit künstlichem Herz-Lungensystem. Thoraxchirurgie **3**, 460 (1956).- Bücherl, E., u. G. Ressel: Über den Einfluß von Megaphen auf die Atmung. Klin. Wschr. **1956**, 430—432. — Cannon, W. B.: Die Notfallsfunktionen des sympathico-adrenalen Systems. Erg. Physiol. **27**, 380—406 (1928). — Cloves, G. H. A., W. E. Neville, A. Hopkins, J. Anzola and F. A. Simeone: Factors contributing to success or failure in the use of a pump-oxygenator for complete by-pass of the heart and lung, experimental and clinical. Surgery (St. Louis) **36**, 557—579 (1954). — Cohen, M., and C. W. Lillehei: A quantitative study of the „Azygos factor" during vena cava occlusion in the dog. Surg. etc. **98**, 225—232 (1954). — Cookson, B. A., W. Neptune and Ch. P. Bailey: Intracardiac surgery with hypothermia. J. Internat. Coll. Surg. **18**, 685 (1952). — Courvoisier, S., J. Fournel, R. Ducrot, M. Kolsky et P. Koetschat: Arch. internat. Pharmacodynamie **92**, 305 (1953). — Cutright, E. G.: The effects of Chlorpromazine (Megaphen) premedication on anesthesia and postanesthetic symptoms. J. Amer. Med. Women's Assoc. **11**, 45—49 (1956). — D'Allaines, C.: Résultats actuels de nos experiences concernant l'hypothermie en chirurgie cardiaque. Presse méd. **1955**, 843—846. — Davis, E. W., and J. W. Peabody jr.: Closure of interatrial defects by open cardiotomy. Amer. Surgeon **21**, 718—732 (1955). — Derra, E., O Bayer u. F. Grosse-Brockhoff: Der Vorhofseptumdefekt und sein operativer Verschluß unter Sicht des Auges in Unterkühlungsanästhesie. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1277—1281. — Dietmann, K.: Extracorporaler Kreislauf und künstliche Unterkühlung. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 489. — Dogliotti, A. M., u. E. Ciocatto: Les bases physiopathologiques de l'hypothermie et les possibilités de l'association hypothermie-circulation extracorporelle. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 707—710. — Downing, D. F., B. A. Cookson, K. K. Keown and Ch. P. Bailey: Hypothermia

in cardiac surgery. J. of Pediatr. **44**, 134—144 (1954). — Franke, H.: Elektrokardiographische Studien über das sterbende menschliche Herz bei verschiedenen Todesarten mit Beiträgen zur Frage der elektrokardiographisch faßbaren Herzmuskelstarre und der Einwirkung intrakardialer Adrenalininjektionen. Arch. Kreislaufforsch. **11**, 136 (1942). — Gibbon jr., J. H.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: Recent advances in cardiovascular physiology and surgery, pp. 107—113. (Symposium presented by Minnesota Heart Association and University of Minnesota, Sept. 1953.) — Grosse-Brockhoff, F., u. W. Schoedel: Über die Änderungen der Erregbarkeit von Atem- und Kreislaufzentrum bei rascher Unterkühlung. Pflügers Arch. **246**, 239—260 (1943). — Haecker, R.: Experimentelle Studien zur Pathologie und Chirurgie des Herzens. Arch. klin. Chir. **84**, 1035 (1907). — Heberer, G.: Diskussionsbemerkung. 3. Tagg der Chir. der DDR Leipzig 1955. Zbl. Chir. **81**, 1642 (1956). — Helmsworth, J. A., J. C. Clark jr., S. Kaplan and R. T. Shermann: An oxygenator-pump for use in total by-pass of heart and lungs. Laboratory evaluation and clinical use. J. Thorac. Surg. **26**, 617 (1953). — Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — Huguenard, P.: Hibernation artificielle. Nouvelles données utiles. Anesth. et Analg. **9**, 240—249 (1952). — Der künstliche Winterschlaf. Gegenwärtiger Stand der Technik. Anaesthesist **2**, 33—39 (1953). — Irmer, W.: In Handbuch der Narkose von Killian-Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Vergleichende Kreislauf- und Stoffwechseluntersuchungen in Barbituratnarkose mit und ohne Dämpfung der vegetativen Reizübertragung durch Vorgabe von Promethazin und Chlorpromazin am Hund. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **283**, 129 (1956). — Irmer, W., u. F. H. Koss: Die potenzierte Narkose. Dtsch. med. Wschr. **1953**, 361. — Jongbloed, J.: De la circulation extracorporale en vue de la chirurgie des cavités du cœur. J. internat. Chir. **11**, 268, 270 (1951). — Juvenelle, A., u. W. Schiessle: Über die künstliche Unterkühlung. Definition, tierexperimentelle Ergebnisse, klinische Anwendungsmöglichkeiten. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **1954**, 756—767. — Just, O.: Klinische Erfahrungen mit der extremen kontrollierten Hypothermie. 3. Tagg der Chir. der DDR Leipzig 1955. Zbl. Chir. **81**, 1630 (1956). — Technik, Indikationen und Erfahrungen mit 150 kontrollierten Hypothermien in der Chirurgie. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **284**, 231—236 (1956). — Kahn, M. H., u. J. Goldstein: Studies of human dying heart. Amer. J. Med. Sci. **168**, 388 (1924).— Kimoto, S., S. Sugie and K. Asano: Open heart surgery under direct vision with the aid of brain cooling by irregation. Surgery (St. Louis) **39**, 592 (1956). — Kirklin, J. W., J. W. DuShane, R. T. Patrick, D. E. Donald, P. S. Hetzel, H. G. Harshbarger and E. H. Wood: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **30**, 201 (1955). — Kiser, W. J.: An experimental study of the effects of constriction of the graet vessels of the heart. Surg. etc. **61**, 765 (1935). — Konzett, H.: Förderung von Schlaf und Narkose durch Farbstoffe. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **188**, 349 (1938). — Koppermann, E., W. Brendel u. R. Thauer: Die Reaktivität des Kreislaufs in Narkose. Pflügers Arch. **260**, 239—260 (1955). — Koss, F. H.: Erfahrungen mit der potenzierten Narkose. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **276**, 698 (1953). — Kramer, K., u. H. Reichel: Die Grenzen der chemischen Wärmeregulation. Klin. Wschr. **1944**, 192—198. — Laborit, H.: L'hibernation artificielle. Anaesthesist **1**, 19—21 (1952). — Betrachtungen über die Entwicklung infektiöser Prozesse im „künstlichen Winterschlaf" (pharmakologische Hibernation). Dtsch. med. J. **1953**, 381—387. — Potenzierte Narkose. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 772 (1954). — Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **222**, 41—58 (1954). — Laewen, A., u. R. Sievers: Experi-

mentelle Untersuchungen über die chirurgisch wichtigen Abklemmungen der großen Gefäße in der Nähe des Herzens unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Lungenembolie-Operation nach Trendelenburg. Dtsch. Z. Chir. **94**, 580 (1908). — L'Allemand, H., u. W. Brendel: Zum Mechanismus der gesteuerten Hypothermie. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 798 (1954). — L'Allemand, H., W. Brendel u. W. Usinger: Über den Mechanismus der Chlorpromazin- (Megaphen-) Wirkung auf die Temperaturregulation. Anaesthesist **4**, 36 (1955). — Lange, K., D. Weiner u. M. M. A. Gold: Zit. in: Die Narkose von Killian-Weese, S. 658. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Lewis, F. J.: Repair of atrial septal defects during hypothermia. Postgrad. Med. **17**, 293 (1955). — Lewis, F. J., and M. Taufic: Closure of atrial septal defects with aid of hypothermia; experimental accomplishments and report of one successfull case. Surgery (St. Louis) **33**, 52 (1953). — Lewis, F. J., R. L. Varco and M. Taufic: Repair of atrial septal defects in man under direct vision with the aid of hypothermia. Surgery (St. Louis) **36**, 538 (1954). — Lillehei, C.W.: Controlled cross-circulation for direct-vision intracardiac surgery. Postgrad. Med. **17**, 388—396 (1955). — Lutz, W.: Die experimentellen Grundlagen der Kältenarkose. Anaesthesist 2, 161—167 (1953). — Maguire, R. X., and K. A. Merendino: Effect of age on mechanism of death and ability to tolerate acute hypothermia in dog. Arch. Surg. **70**, 367—373 (1955). — Parkins, W. M., J. M. Jensen and H. M. Vars: Brain cooling in the prevention of brain danage during periods of circulatory occlusion in dogs. Ann. Surg. **140**, 284 (1954). — Pflüger, E.: Über Wärme und Oxydation der lebendigen Materie. Pflügers Arch. **18**, 247—380 (1878). — Rehn, L.: Zur Chirurgie des Herzens und des Herzbeutels. Arch. klin. Chir. **83**, 723 (1907). — Reilly, J.: Zit. in: Die Narkose von Killian-Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Rohardt, H.: Praktische Erfahrungen mit den Phenothiazinderivaten in der Chirurgie. Med. Klin. **1955**, 1611—1613. — Rosomoff, L.: The effects of hypothermia on the physiology of the nervous system. Surgery (St. Louis) **403**, 328—336 (1956). — Sarajas, S. H. S.: Evidence fot heart damage in association with systemic hypothermia in dogs. Amer. Heart J. **51**, 298—305 (1956). — Sarajas, S. H. S., u. T. E. Nilsson: Beobachtungen über die Pathologie der experimentellen Hypothermie beim Hund. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 750—757 (1954). — Sauerbruch, F.: Die Verwendbarkeit des Unterdruckverfahrens in der Herzchirurgie. Arch. klin. Chir. **83**, 537 (1907). — Schellong, F Elektrokardiographische Beobachtungen am sterbenden Menschen. Z. exper. Med. **36**, 297—323 (1923). — Schepelmann, E.: Versuche zur Herzchirurgie. Arch. klin. Chir. **97**, 739 (1912). — Schostok, P., u. R. Fritz: Zur Problematik der potenzierten Narkose. Zbl. Chir. **80**, 510 (1955). — Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — Stokes, Th. L., and J.H. Gibbon jr.: Experimental maintenance of life by a mechanical heart and lung during occlusion of the venae cavae followed by survival. Surg. etc. **91**, 138—156 (1950). — Swan, H., G. Blount jr. and R. Virtue: Direct-vision suture of interatrial septal defect during hypothermia. Surgery (St. Louis) **38**, 858—871 (1955). — Swan, H., J. H. Forsee and E. M. Goyette: Foreign bodies in the heart. Ann. Surg. **135**, 314 (1952). — Swan, H., R. W. Virtue, S. G. Blount jr. and L. T. Kircher: Hypothermia in surgery. Ann. Surg. **142**, 382 (1955). — Swan, H., J. Zeavin, J. H. Holmes and V. Montgomery: Cessation of circulation in general hypothermia. I. Physiologic changes and their control. Ann. Surg. **138**, 360 (1953). — Swan, H., and J. Zeavin: Cessation of circulation in general hypothermia. III. Technics of intracardiac surgery under direct vision, Ann. Surg. **139**, 385 (1954). — Templeton, J., and J. H. Gibbon jr.: Experimental reconstruction of cardiac valves by venous and pericardial grafts. Ann. Surg. **129**. 161 (1949). — Thauer, R.: Ergebnisse experimenteller Kreislaufuntersuchungen

bei Hypothermie. Thoraxchirurgie **3**, 521 (1956). — Turner, K. B.: The mechanism of death in the human heart as recorded in the EKG. Amer. Heart. J. **6**, 742 (1931). — Varco, R. L.: Diskussion. Surgery (St. Louis) **30**, 42 (1951). — Vormann, R.: Zit. in: Die Narkose von Killian-Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Weese, H.: Zit. in: Die Narkose von Killian-Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Weese, H.: Potenzierte Narkose und Hibernation durch Phenothiazine. Einführung ins Hauptthema. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **222**, 15—20 (1954). — Wegelius, C., u. J. Lind: Physiologische Beobachtungen über die experimentelle Hypothermie beim Hunde. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 743—750 (1954). — Winternitz, R.: Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **33**, 286—304 (1894). — Wirth, W.: Zit. in: Die Narkose von Killian-Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Neuroplegie, potenzierte Narkose und kontrollierte Hypothermie (zur Pharmakologie). Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 732—743 (1954). — Zettler, F.: Erfahrungen mit der potenzierten Narkose und dem künstlichen Winterschlaf. Münch. med. Wschr. **1953**, 1295—1296. — Zindler, M.: Erfahrungen bei Narkosen mit und ohne Megaphen-Atosil-Potenzierung für 143 Mitralstenosen-Operationen. Anaesthesist **3**, 168—169 (1954). — Fortschritte und Erfahrungen mit der vegetativen Blockade und der künstlichen Hypothermie. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **282**, 187 (1955). — Die künstliche Hypothermie. In Lehrbuch der Anaesthesiologie, S. 410—433. Heidelberg: Springer 1955. — Die künstliche Hypothermie in der praktischen Chirurgie. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **284**, 212—231 (1956). — Zürn, L.: Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 772—784 (1954).

Priv.-Doz. Dr. G. Heinrich, Würzburg, Chirurg. Univ.-Klinik

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg